

Desafios globais na avaliação de tecnologias em saúde dos dispositivos médicos personalizados impressos em 3D

Global challenges in health technology assessment of personalized 3D printed medical devices

Fotini Santos Toscas¹, José Alberto Ferreira Filho², Luiz Alexandre Guimaraes Saad³

DOI: 10.21115/JBES.v14.Suppl2.p187-96

Palavras-chave:

avaliação da tecnologia biomédica, complexo econômico-industrial da saúde, acesso a medicamentos essenciais e tecnologias em saúde, dispositivos médicos

Keywords:

biomedical technology assessment, health economic-industrial complex, access to essential medicines and health technologies, medical device

RESUMO

Objetivo: Consolidar as informações de aspectos regulatórios, de desenvolvimento e implicações para avaliação dos dispositivos médicos personalizados. **Métodos:** Foram realizadas buscas nas agências internacionais de avaliação de tecnologias e consulta aos documentos de harmonização sanitária e estudos públicos de análise de impacto regulatório realizados por agências regulatórias de diversos países. **Resultados:** Ainda não há evidências científicas robustas sobre a eficácia e a segurança de dispositivos impressos em 3D; isso significa que o paciente deve ser suficientemente informado para poder dar consentimento válido. A quantidade e a qualidade atuais das evidências e as características exclusivas dessas tecnologias podem apresentar desafios na realização de avaliações de tecnologias abrangentes. **Conclusão:** O uso dos dispositivos médicos personalizados impressos em 3D tem grande potencial no setor de saúde, especialmente nos tratamentos de condições específicas de pacientes em que não há tecnologias comercialmente disponíveis, porém o estado da evidência pode ser uma barreira para sua adoção nos serviços de saúde. De forma a viabilizar o intercâmbio de informações e contribuir para a pesquisa colaborativa, a adoção de termo comum nos estudos é imprescindível. A falta de consenso sobre a terminologia pode apresentar desafios para a elaboração de estudos de avaliação de tecnologias que realizam buscas dependentes de estratégias de pesquisa e revisão da literatura, como avaliações econômicas e revisões sistemáticas.

ABSTRACT

Objective: Consolidate information on regulatory aspects, development and implications for the evaluation of personalized medical devices. **Methods:** Searches were carried out in international technology assessment agencies, consultation of health harmonization documents, public studies of regulatory impact analysis carried out by regulatory agencies from different countries. **Results:** There is still no robust scientific evidence on the efficacy and safety of 3D printed devices, which means that the patient must be sufficiently informed to be able to give valid consent. The current quantity and quality of evidence and the unique characteristics of these technologies can present challenges in conducting comprehensive technology assessments. **Conclusion:** The use of personalized 3D printed medical devices has great potential in the healthcare sector, especially in the treatment of specific patient conditions where there are no commercially available technologies, but the state of evidence can be a barrier to their adoption in healthcare services. In order to facilitate the exchange of information and contribute to collaborative research, the adoption of a common term in the studies is imperative. The lack of consensus on terminology can present challenges for the development of technology assessment studies that perform searches dependent on research strategies and literature review, such as economic evaluations and systematic reviews.

Recebido em: 24/06/2021. Aprovado para publicação em: 07/07/2022.

1. Pesquisadora Científica do Centro de Tecnologias de Saúde para o Sistema Único de Saúde do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado de Saúde, São Paulo, SP, Brasil. Pesquisadora associada do Laboratório de Ensino, Pesquisa e Inovação em Cirurgia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LEPIC/HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil. Doutoranda do Programa de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

2. Docente do Instituto de Engenharia de Sistemas e Tecnologia da Informação da Universidade Federal de Itajubá (Unifei), Itajubá, MG, Brasil.

3. Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Centro de Tecnologias de Saúde para o Sistema Único de Saúde do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado de Saúde, São Paulo, SP, Brasil.

Financiamento: Não houve.

Conflitos de interesse: Não houve.

Congressos onde o estudo foi apresentado: Não houve.

Autor correspondente: Fotini Santos Toscas. Rua Santo Antônio, 590, Bela Vista, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 01314-000. Telefone: +55 (11) 3116-8500. E-mail: fotini.toscas@isaude.sp.gov.br

Introdução

Em setembro de 2019, por meio da Resolução RDC nº 305/2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) regulamentou os requisitos de fabricação, comercialização, importação e exposição ao uso de dispositivos médicos personalizados. O artigo 2º da referida resolução define dispositivo médico personalizado como o termo genérico para descrever qualquer um dos tipos de dispositivos médicos que se destinam a um indivíduo em particular, que pode ser um dispositivo médico sob medida, dispositivo médico paciente-específico ou dispositivo médico adaptável (Brasil, 2019).

Já o parágrafo único do artigo 1º estabelece que a Resolução não se aplica, entre outros, aos dispositivos médicos destinados à pesquisa clínica, aos produtos confeccionados sob medida em empresas de ortopedia técnica e em empresas de confecção de calçados ortopédicos, e aos serviços de prótese dentária prestados por profissional habilitado.

Os dispositivos médicos personalizados variam drasticamente em tipo e forma. Nas últimas décadas, os avanços na tecnologia e na ciência dos materiais proporcionaram benefícios significativos ao setor da saúde, incluindo a aplicação de tecnologias emergentes aos dispositivos médicos. Essas tecnologias permitem fabricar dispositivos médicos personalizados, usando sistemas de manufatura modernos, incluindo *software de design* e manufatura aditiva, como a impressão em 3D, contrastando com os métodos tradicionais de produção. Os rápidos avanços exigiram esforços das estruturas regulatórias (TGA, 2020).

Como resposta internacional, em 2018, o *International Medical Device Regulators Forum* (IMDRF) estabeleceu um grupo de trabalho de dispositivos médicos personalizados para desenvolver orientações que estabelecessem definições e caminhos regulatórios. O objetivo era promover a harmonização global na terminologia e requisitos pré-comercialização para tais dispositivos (IMDRF, 2020; TGA, 2020).

Cabe destacar também o Comitê F42 em Tecnologias de Fabricação de Aditivos, formado em 2009, no âmbito da *American Society of the International Association for Testing and Materials* (ASTM), que é uma organização colaborativa, com mais de 725 membros, com o objetivo de estabelecer consenso para a publicação de padrões e métodos de teste para manufatura aditiva e impressão em 3D (ASTM, 2021).

Histórico

A manufatura aditiva teve seu início em meados da década de 1980, também com a evolução dos sistemas computacionais, com o objetivo de encurtar o ciclo de desenvolvimento de produtos, para a produção automatizada de protótipos. Por isso, o primeiro nome dado a essa tecnologia foi “prototipagem rápida”, hoje pouco utilizada na área de saúde. Nos últimos anos, com a difusão e a popularização dessa tecnologia por parte da mídia não especializada, a tecnologia foi

denominada “impressão em 3D”, como uma forma intuitiva de explicar o processo (Silva *et al.*, 2017).

No Brasil, a primeira compra de impressora 3D ocorreu em 1997, dando origem ao Núcleo de Tecnologias Tridimensionais (NT3D) no Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer (CTI), que é uma unidade de pesquisa do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI). A partir de 2009, o Ministério da Saúde aportou recursos que permitiram que o número de casos atendidos dos hospitais públicos alcançasse quase 5.000 (dados de abril de 2017) sob a forma de projeto-piloto de mais amplo espectro e de difusão e transferência tecnológica permanente do NT3D para outros centros e universidades (Silva *et al.*, 2017).

Tecnologias tridimensionais

A impressão em 3D é uma técnica de produção em que um arquivo digital é convertido em um objeto tangível, sendo construído camada por camada pela impressora 3D. Na área médica, especialmente no setor ortopédico e odontológico, a impressão em 3D tem experimentado um crescimento e interesse exponenciais nos últimos anos. Além de próteses e implantes, a impressão em 3D também é frequentemente usada para fazer um modelo com base nas informações de um paciente específico ou para planejamento cirúrgico, por meio das tecnologias tridimensionais (KCE, 2018; FDA, 2021).

As tecnologias tridimensionais podem ser caracterizadas como tecnologias virtuais, ou seja, a representação matemática de um objeto dentro de um computador, ou tecnologias físicas, onde o objeto representado matematicamente no computador pode ser materializado, utilizando-se vários tipos de materiais e de forma automática, para atender a uma condição de uso real. Entre as tecnologias virtuais, estão as representações de dados anatômicos de pacientes por meio de modalidades de imagens médicas que permitem a obtenção de modelos tridimensionais computacionais de uma anatomia de interesse (Silva *et al.*, 2017; KCE, 2018).

Para a impressão em 3D de um dispositivo médico, são necessários os seguintes componentes (KCE, 2018):

- Impressora 3D;
- Material (plástico, cerâmica, metal, entre outros);
- *Software* para operar a impressora;
- *Software de design* para projetar os dispositivos;
- Dados de especificações dos produtos a serem utilizados pelos *softwares*.

Cabe destacar que existem várias etapas de produção após a impressão, como polimento, desinfecção e esterilização.

As classes de tecnologias de manufatura aditiva mais usadas na medicina atualmente são as baseadas em resinas poliméricas, como as de jato de materiais e polimerização em cuba, e as tecnologias baseadas em pós não metálicos, como a fusão em leito de pó e jato de aglutinantes (Silva *et al.*, 2017; FDA, 2021).

Muitos campos médicos já estão usando a impressão em 3D para fabricar ferramentas cirúrgicas personalizadas, guias, dispositivos de distribuição de dose, implantes, próteses externas ou órteses e dispositivos para planejamento pré-operatório ou educação. Espera-se que a adaptação de dispositivos e procedimentos ao paciente reduza o tempo necessário para cirurgia, tratamento ou recuperação, enquanto aumenta a precisão e o sucesso do resultado. A receita mundial da indústria de impressão em 3D com produtos e serviços é superior a US \$ 4 bilhões e está crescendo rapidamente, com 13,1% da indústria atribuída ao setor médico (KCE, 2018).

Processo regulatório

Em 2016, o *US Food and Drug Administration* (FDA) emitiu um projeto de orientação sobre as Considerações Técnicas para Dispositivos de Manufatura Aditiva com o objetivo de orientar os fabricantes que estão produzindo dispositivos por meio de técnicas de impressão em 3D, contendo recomendações para as considerações de projetos e fabricação, como também as considerações de teste de dispositivo. O FDA observou que essas orientações evoluiriam à medida que se desenvolvesse a compreensão de novos fatores. O FDA também conduz pesquisas primárias para obter resultados de segurança e eficácia com o objetivo de orientar o desenvolvimento de políticas e atualizar as orientações (FDA, 2021; CADTH, 2019).

O FDA regulamenta os dispositivos médicos impressos em 3D nas mesmas vias dos dispositivos médicos tradicionais; portanto, eles são avaliados de acordo com as informações de segurança e eficácia enviadas pelo fabricante. Enquanto os dispositivos médicos tradicionalmente fabricados vêm em tamanhos distintos, os dispositivos correspondentes ao paciente podem ser feitos em uma gama contínua de formas com especificações mínimas e máximas predefinidas que podem ser usadas para revisar os dispositivos da mesma forma que os dispositivos de tamanho-padrão. Devido à sua versatilidade, a impressão em 3D tem aplicações médicas em (FDA, 2021):

- Dispositivos médicos regulamentados pelo Centro de Dispositivos e Saúde Radiológica (CDRH) da FDA;
- Produtos biológicos regulamentados pelo Centro de Avaliação e Pesquisa de Produtos Biológicos da FDA; e
- Medicamentos regulamentados pelo Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos da FDA.

Em 5 de abril de 2017, a União Europeia adotou a Diretiva (EU) 2017/745 (*Medical Device Regulation* – MDR). O MDR definiu Dispositivos Personalizados como sendo qualquer dispositivo que seja feito especificamente de acordo com a prescrição de um profissional de saúde devidamente qualificado que forneça, sob sua responsabilidade, características de projetos específicos. Um dispositivo feito sob medida é

destinado ao uso exclusivo de determinado paciente para atender às suas condições e necessidades individuais (MDR 2017/745 – Artigo 3). Já o Anexo XIII do MDR 2017/745 estabeleceu os requisitos para o fornecimento desses dispositivos, estabelecendo os requisitos de responsabilidade para garantir a segurança e a eficácia (CADTH, 2019; EU, 2017).

Em 18 de março de 2020, o IMDRF publicou o documento final resultante do grupo de trabalho de Dispositivos Médicos Personalizados. O documento teve como objetivo fornecer um modelo de prática recomendada para caminhos regulatórios adequados para diferentes tipos de dispositivos médicos personalizados e auxiliar na harmonização da regulamentação desses dispositivos em jurisdições internacionais.

A adoção de requisitos consistentes e harmonizados pretendeu apoiar uma abordagem regulamentar para o controle desses tipos de dispositivos médicos e oferecer benefícios significativos para o fabricante, o usuário, o paciente e as autoridades reguladoras. A eliminação das diferenças entre as jurisdições apoia a convergência global, reduz o custo de obter a conformidade reguladora e permite que os pacientes, cuidadores e profissionais de saúde tenham acesso antecipado a novos tratamentos e tecnologias. O documento salienta que as jurisdições individuais podem ter requisitos específicos em vigor, anteriores a essa orientação ou que são mais específicos do que essa orientação, para algumas ou todas as categorias de dispositivos representadas (IMDRF, 2020).

Como já mencionado, em setembro de 2019, a Anvisa publicou a RDC nº 305/2019 com as definições específicas dos conceitos:

“(...) II – dispositivo médico personalizado: termo genérico para descrever qualquer um dos tipos de dispositivos médicos que se destinam a um indivíduo em particular, que pode ser um dispositivo médico sob medida, dispositivo médico paciente-específico ou dispositivo médico adaptável;

III – dispositivo médico sob medida: um dispositivo médico que se destina, exclusivamente, ao uso por um indivíduo em particular, fabricado especificamente de acordo com a prescrição de um profissional de saúde habilitado, que confere características específicas de projeto sob sua responsabilidade, mesmo que o projeto possa ser desenvolvido em conjunto com o fabricante. Tal produto se destina a atender uma patologia ou condição anatomo-fisiológica específica de um indivíduo em particular;

IV – dispositivo médico paciente-específico: um dispositivo médico que é tornado compatível (ou que é compatibilizado) com a anatomia de um paciente usando técnicas de dimensionamento com base em referências anatômicas, ou usando as características anatômicas obtidas a partir de exames imagiológicos, sendo tipicamente produzido em lote por meio de processo passível de ser validado e reproduzido, sob responsabilidade do fabricante, mesmo que o projeto possa ser desenvolvido em conjunto com o profissional de saúde habilitado;

V – dispositivo médico adaptável: um dispositivo médico produzido em massa, e que deve ser adaptado, ajustado, montado ou moldado, de acordo com as instruções

validadas do fabricante no local de atendimento, para se adequar às características anátomo-fisiológicas específicas de um paciente antes do uso; (...)"

Os artigos 3º e 4º tratam do enquadramento sanitário:

"Art. 3º – O dispositivo médico adaptável e o dispositivo médico paciente-específico são sujeitos a regularização na Anvisa conforme critérios estabelecidos na Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 185, de 2001, e na Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 40, de 26 de agosto de 2015, e demais regulamentos vigentes.

Art. 4º – Os dispositivos médicos sob medida, conquanto não dependam de registro ou de cadastro na Anvisa, na forma da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 185, de 2001, e da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 40, de 2015, ficam sujeitos ao controle sanitário prévio à introdução ao mercado por meio de anuência à fabricação ou importação e de notificação de fabricação ou importação, conforme disposto nesta Resolução."

Em junho de 2020, a Anvisa publicou o documento "Esclarecimentos sobre a RDC 305", exemplificando os diferentes tipos de dispositivos personalizados (Anvisa, 2019).

Importa destacar que, no artigo 16, fica estabelecido que compete ao detentor da anuência à fabricação ou importação de dispositivo médico sob medida a responsabilidade por garantir a qualidade, a segurança e a eficácia do dispositivo médico sob medida.

Já o artigo 18 trata do estabelecimento de um programa de fiscalização e monitoramento de dispositivos médicos sob medida. O parágrafo único preconiza que os programas serão planejados considerando a capacidade operacional da Agência.

Em consulta ao sítio eletrônico do Conselho Federal de Medicina (CFM), não foram localizados documentos, resoluções ou qualquer outra publicação acerca dos dispositivos personalizados. Tal achado foi também confirmado por meio de consulta direta ao CFM, que respondeu não haver legislação que discipline o tema.

Na Austrália, o Departamento de Saúde do Governo conduziu uma Análise de Impacto Regulatório (AIR) referente aos dispositivos médicos personalizados. A Austrália tem grande tradição no uso sistemático de AIR para auxiliar no processo de decisão. O estudo foi conduzido pelo *Therapeutic Goods Administration* (TGA), que é o setor responsável por regular os produtos terapêuticos, incluindo medicamentos, vacinas, protetores solares, vitaminas e minerais, dispositivos médicos, sangue e produtos derivado de sangue.

Como definição do problema, o AIR observou que a estrutura regulatória de dispositivos médicos de 2002 na Austrália não acompanhou o ritmo de como o desenvolvimento tecnológico e as ciências de materiais permitiram a criação e a disponibilização de dispositivos médicos personalizados. Foram, então, identificadas três possíveis Opções Regulatórias para resolver o problema:

- Opção 1 – Manter o *status quo*;
- Opção 2 – Apresentar um pacote abrangente de reformas regulatórias;
- Opção 3 – Regular dispositivos médicos personalizados da mesma forma que são regulados os demais dispositivos médicos.

A Opção 2 foi a preferida. Segundo o relatório, as alterações propostas na Opção 2 alinham-se com a abordagem de outros reguladores e as recomendações do grupo de trabalho do IMDRF para dispositivos médicos. Com a adoção dessa opção, o risco de danos aos pacientes seria minimizado e os prestadores de serviços de saúde teriam maior garantia de que os dispositivos personalizados atenderiam ao desempenho esperado.

As mudanças propostas incluem ainda:

- Adotar definições internacionais (por exemplo, feitas sob medida, correspondentes ao paciente) desenvolvidas pelo IMDRF;
- Criar uma estrutura para permitir que os médicos produzam dispositivos de baixo risco sem certificação de fabricação;
- Regular modelos anatômicos de maneira semelhante às imagens de diagnóstico;
- Regularizar "dispositivos médicos com um componente de origem humana" (por exemplo, implantes *bioprinted* específicos do paciente) como dispositivos médicos, e não como produtos biológicos.

Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

A revisão sistemática de Diment *et al.* (2017) informa que a impressão em 3D provavelmente desempenhará um papel fundamental na transformação da saúde e da prática clínica, pois oferece a oportunidade de criar dispositivos personalizados projetados para a complexidade e variações individuais das populações de pacientes. Por décadas, a impressão em 3D foi usada para prototipagem rápida, mas os avanços recentes nos materiais disponíveis, velocidade, resolução, precisão, confiabilidade, custo e repetibilidade das tecnologias de impressão em 3D ampliaram as possibilidades para usos clínicos. A revisão indica que, na maioria dos campos médicos, os aplicativos de impressão em 3D ainda estão em estágio de pesquisa e desenvolvimento ou apenas entraram na prática clínica na última década e que, portanto, tem havido falta de pesquisas sobre a eficácia clínica, efetividade e acompanhamento de longo prazo, em comparação com as tecnologias tradicionais (Diment *et al.*, 2017).

A revisão conclui que a impressão em 3D já está sendo usada para desenvolver uma ampla gama de dispositivos médicos, com resultados clinicamente eficazes. Os campos médicos da cirurgia oral e maxilofacial e do sistema musculoesquelético estão liderando o caminho na validação da eficácia dos dispositivos impressos em 3D e sugere que os

modelos anatômicos impressos em 3D e guias cirúrgicos estão reduzindo os tempos de operação e aumentando a precisão cirúrgica. No entanto, a eficácia e a efetividade dos dispositivos impressos em 3D permanecem indeterminadas para a maioria dos campos médicos. O estudo ressalta que dispositivos impressos em 3D podem ter um papel importante a desempenhar na área de saúde, mas avaliações mais rigorosas e de longo prazo são necessárias para determinar se os dispositivos impressos em 3D são clinicamente relevantes antes que esses dispositivos possam se tornar parte da prática clínica padrão.

Naci *et al.* (2020) publicaram estudo sobre as evidências clínicas nos processos de incorporação de tecnologias. O estudo conclui que a geração de evidências comparativas é muito esparsa para dispositivos médicos de maneira geral. A maioria dos dispositivos de alto risco é aprovada para uso sem estudos rigorosos. Nos EUA, mesmo o caminho regulatório mais rigoroso para dispositivos de alto risco tende a envolver um único estudo clínico, que normalmente não é randomizado e sem grupo de controle. Entre 2010 e 2011, aproximadamente 90% dos dispositivos de alto risco foram aprovados pelo FDA com base em um único estudo. Menos da metade dos estudos que apoiaram a aprovação do FDA de dispositivos cardiovasculares de alto risco entre 2000 e 2011 incluíram comparadores ativos.

O estudo descreve ainda que, nas últimas décadas, legisladores e reguladores estabeleceram várias ações e programas para acelerar o desenvolvimento, revisão e aprovação de medicamentos. O programa de aceleração também existe para dispositivos médicos de alto risco nos EUA, mas não na Europa. Uma justificativa para a introdução de tais programas é atender à demanda do paciente por terapias potencialmente eficazes para doenças com risco de vida para as quais não existe tratamento (Naci *et al.*, 2020).

Métodos

Foram realizadas buscas nas agências internacionais de avaliação de tecnologias e consulta aos documentos de harmonização sanitária e estudos públicos de AIR realizados por agências regulatórias de diversos países. O estudo buscou os dados disponibilizados nas estruturas regulatórias, sendo consultados os sítios eletrônicos da Anvisa, *European Medicines Agency* (EMA), FDA, TGA, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e CFM. Após a busca, foram incluídos quatro documentos, a saber:

- Relatório *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE Bélgica), com as diretrizes para uso responsável de dispositivos médicos de alto risco – outubro de 2018;
- Boletim de tecnologias emergentes do CADTH (Canadá) sobre a visão geral das aplicações clínicas da impressão em 3D e bioimpressão – junho de 2019;
- Declaração de impacto regulatório da TGA (Austrália) com propostas e opções para dispositivos

médicos personalizados, incluindo dispositivos impressos em 3D, dezembro de 2019;

- Documento Dispositivos Médicos Personalizados – Vias Regulatórias do IMDRF – 18 de março de 2020.

Resultados

KCE Bélgica

O KCE Bélgica publicou, em 2018, a diretriz para uso racional de dispositivos médicos impressos em 3D. O documento relata que, muito embora haja a expectativa de que o “novo” na saúde seja equivalente a “melhor”, a prova disso ainda não foi convincentemente fornecida no momento. Por outro lado, pondera também não querer obstruir o progresso tecnológico. Portanto, afirma estarem abertos para o reembolso (condicional ou limitado) de dispositivos médicos impressos em 3D seguros, mas não sob qualquer condição, ou a qualquer preço. Além disso, pedem cautela com produtos impressos em 3D que ainda aguardam validação no que diz respeito a segurança, qualidade e eficácia. E salientam que as validações devem vir após o uso limitado, a fim de serem capazes de examinar os vários efeitos. Dessa forma, o estudo pretende chegar não apenas à crença, mas também à prova, de que eles oferecem valor agregado ao paciente e cuidador e, assim, a todo o sistema de atenção.

Como pontos-chave, o documento apresenta as seguintes mensagens principais:

- A impressão em 3D torna possível fazer um dispositivo médico totalmente personalizado para um paciente individual. Além disso, também é possível produzir dispositivos médicos que são adaptados ao paciente por meio de um processo-padrão de produção em grandes quantidades.
- No momento, existem poucas vantagens cientificamente demonstradas das aplicações de impressão em 3D para o paciente (menor risco de complicações, qualidade da cirurgia, entre outras). Os proponentes também reivindicam uma vantagem na forma de ganho de tempo na própria operação. No entanto, isso também não é uniformemente apoiado pela literatura científica.
- Não há certeza se os pacientes estão cientes, a esse respeito, da incerteza científica sobre as aplicações impressas em 3D ou da existência de alternativas.
- Desde que existam garantias adequadas de segurança, dispositivos médicos impressos em 3D podem ser reembolsados com equivalência de custo à tecnologia convencional. Dessa forma, a inovação não é bloqueada e o paciente recebe um dispositivo médico seguro e decide por si mesmo aceitar ou não o risco de uma técnica (possivelmente) inovadora.
- Se não houver alternativa (por exemplo, para uma prótese facial personalizada impressa em 3D), uma avaliação individualizada é indicada.

- As empresas podem ser apoiadas pelo governo na coleta de evidências científicas para garantir o uso seguro em pacientes e para apoiar decisões de reembolso. Os bancos de dados administrativos existentes já contêm dados que podem ser muito úteis. Os dados de rastreabilidade podem ser usados para vincular esses dados para o dispositivo médico do paciente. Os sistemas de rastreabilidade existentes teriam que ser modificados.
- Os dados sobre pacientes e resultados de procedimentos nos bancos de dados administrativos existentes muitas vezes não são suficientes para demonstrar o valor agregado de um dispositivo médico impresso em 3D. Cabe, então, à empresa configurar um estudo e coletar esses dados.

A diretriz teve como foco os dispositivos médicos de alto risco, uma vez que envolvem o maior risco para o paciente e muitas vezes também são os mais caros para o serviço de saúde. Os dispositivos médicos de alto risco incluem, entre outros, tecnologias que muitas vezes são implantados permanentemente no corpo ou dispositivos que entram em contato com o coração ou cérebro. Exemplos são próteses de quadril, marca-passos, *stents* e válvulas do coração. A diretriz não teve a intenção de examinar se um determinado dispositivo em 3D deve ou não ser reembolsado. Foram examinadas detalhadamente as seguintes questões:

1. Os dispositivos médicos impressos em 3D são mais seguros e/ou eficazes do que os dispositivos-padrão?
2. O uso de dispositivos médicos impressos em 3D é econômico?
3. Qual a estrutura legal e política da impressão em 3D em relação ao acesso, mercado, responsabilidade, proteção de dados pessoais, direitos do paciente, rastreabilidade, reembolso e propriedade intelectual?

O relatório não considerou a impressão em 3D de medicamentos e bioimpressão (impressão de órgãos, tecidos e semelhantes). O planejamento pré-operatório em 3D virtual, que não leva a um produto impresso, não pertenceu também ao escopo do estudo. Além disso, as etapas de produção após o processo de impressão, como polimento e esterilização, não foram abordadas. A segurança das matérias-primas utilizadas também ficou fora do escopo.

A equipe estudou a literatura médica internacional sobre dispositivos médicos impressos em 3D (customizados), mais especificamente implantes, modelos pré-operatórios (de articulações e ossos, entre outros) e instrumentos cirúrgicos. Realizou uma revisão sistemática da literatura no banco de dados da Biblioteca Cochrane, Medline e Embase. Também pesquisou em revisões sistemáticas com metanálises de estudos controlados randomizados. O grupo identificou 35 revisões sistemáticas relevantes.

O relatório informa que há poucas vantagens para o paciente, e os resultados são conflitantes com relação à redução no tempo cirúrgico. A maioria das revisões tratava do uso de

um instrumento cirúrgico em 3D durante a cirurgia ortopédica, particularmente durante a artroplastia total do joelho (substituição total da articulação do joelho). A partir desses estudos, sugere-se que as vantagens para o paciente (menor risco de complicações, qualidade da cirurgia, entre outras) são muito limitadas. Quanto à discussão sobre a redução do tempo de duração da cirurgia, o que garantiria menor fadiga da equipe cirúrgica, podendo reduzir o número de erros, o estudo ressalta que da literatura, no entanto, não foi possível deduzir de forma convincente que o tempo cirúrgico é significativamente reduzido pelo uso de dispositivos médicos impressos em 3D. Para a maioria das outras indicações (implantes feitos sob medida, modelos para planejamentos cirúrgicos, instrumentos cirúrgicos para outros procedimentos ortopédicos e para cirurgia maxilofacial). os ensaios clínicos randomizados eram muito pequenos e/ou não estabeleceram efeitos significativos. A diretriz conclui que, em geral, não há atualmente dados convincentes para demonstrar que um procedimento com dispositivos médicos impressos em 3D é mais eficaz ou mais seguro do que um “procedimento-padrão”. Além disso, nos estudos, poucos desfechos clínicos relevantes foram medidos (por exemplo, substituição do implante).

Quanto aos dados de custo-efetividade, a equipe pesquisou os bancos de dados de Medline, Embase, EconLit (Ovid), CRD (Centro de Revisões e Divulgação), HTA e o *National Health*, banco de dados de avaliação econômica de serviços. Além disso, consultou os sítios eletrônicos dos membros da INAHTA (Rede Internacional de Agências para Avaliação de Tecnologia em Saúde) e vários outros *sites*, como o do NICE britânico (Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados). Examinou também as listas de referência de documentos de revisão e avaliações relevantes. Após a seleção, resultou em oito avaliações econômicas (parciais) de impressão em 3D, uma delas belga; quatro estudos envolveram cirurgia maxilofacial; as outras quatro cirurgias foram cardiovasculares, cranianas, da coluna e odontológicas. A maioria dos estudos usou a impressão em 3D para vários fins, mas, na maioria, a técnica foi usada, em qualquer caso, para fazer o modelo pré-operatório.

Quanto à qualidade dos estudos, o documento informa que foram muito diversos, com alguns estudos incluindo apenas uma descrição resumida dos métodos e fontes usados. O número de pacientes também foi limitado (geralmente menos de 20 por grupo), e o tempo do horizonte era muitas vezes muito curto (geralmente apenas a fase pré-operatória ou tempo de internação), de modo que os efeitos clínicos e econômicos em longo prazo não foram incluídos. Em geral, conclui que não há dados suficientes para estabelecer o custo-efetividade e que em nenhum estudo os resultados foram expressos em QALY (*quality-adjusted life year*).

Quanto ao custo total de propriedade, a diretriz estabelece que a redução do tempo operacional e os custos associados não foram comprovados na literatura, principalmente se

o custo de investimento do equipamento e o tempo que os cirurgiões se dedicam a fazer mapeamentos, projetar e produzir a impressão também são levados em consideração. No futuro, o preço de compra do equipamento pode cair e a tecnologia, sem dúvida, pode ainda melhorar. Se isso também garantirá uma redução de custo, terá que ser reexaminado em estudos quantitativos prospectivos com tamanhos de amostra maiores e tempos de acompanhamento mais longos. Além disso, uma análise econômica completa deve ser conduzida, conclui a diretriz.

O relatório destaca as implicações de responsabilidades, já que, de acordo com os princípios belgas de responsabilidade do produto, o produtor é responsável por qualquer defeito em seu produto. Na impressão em 3D, no entanto, há um desvio da cadeia tradicional de produção, distribuição e uso. Muitas partes estão envolvidas na produção de dispositivos em 3D: o cirurgião que faz o projeto inicial, o engenheiro de *software* que desenvolve o *design* 3D, o produtor da impressora 3D, do material, do *software* e do implante, o cirurgião, o hospital, entre outros.

A diretriz ressalta que, ainda não há evidências científicas confiáveis suficientes sobre a eficácia e a segurança de dispositivos impressos em 3D. Isso significa que o paciente deve ser suficientemente informado para poder dar consentimento válido. O cuidador deve ser informado sobre a incerteza científica.

O relatório salienta as questões de rastreabilidade em todas as etapas da cadeia de produção (desde o projeto até o uso no paciente). Rotulagem, registros e codificação de sistemas, entre outros, podem ser requeridos.

Boletim de tecnologias emergentes do CADTH

Em 18 de junho de 2019, o CADTH disponibilizou o boletim de tecnologias emergentes com uma visão geral das aplicações clínicas de dispositivos médicos em 3D e bioimpressão, incluindo o contexto atual no Canadá e outros países, os desenvolvimentos de tecnologias emergentes, possíveis problemas de implementação e desafios para a avaliação dessas tecnologias. O boletim informa que, embora haja discordância na terminologia 3-DP, geralmente, a manufatura aditiva descreve impressoras de grande escala, de nível industrial, usadas para imprimir em escala comercial, enquanto 3-DP descreve a impressão menor, usando impressoras de consumo (por exemplo, para prototipagem rápida ou modelos). O boletim usa o termo 3-DP para descrever ambas as abordagens.

Para pesquisa da literatura cinzenta, o estudo encontrou mais de 100 registros de ensaios clínicos de aplicações clínicas de 3-DP como em andamento ou recrutados na *International Clinical Trials Registry Platform* e *ClinicalTrials.gov*; revisões sistemáticas de aplicações de 3-DP na área da saúde foram registradas no PROSPERO.

Em 2016, o CADTH já tinha publicado o boletim *Horizon Scanning* em aplicativos 3-DP na área de saúde. O boletim

atual expande esse trabalho, focando principalmente as aplicações clínicas da impressão em 3-D e da bioimpressão. Os boletins do CADTH *Horizon Scanning* não são revisões sistemáticas e não envolvem avaliação crítica ou incluem um resumo detalhado dos resultados do estudo. Em vez disso, eles apresentam uma visão geral da tecnologia e evidências disponíveis. Eles não se destinam a fornecer recomendações a favor ou contra uma tecnologia específica.

Para o boletim, foram realizadas pesquisas bibliográficas nas seguintes bases de dados bibliográficas: Medline, Embase e a Biblioteca Cochrane. A literatura cinzenta foi identificada pesquisando seções relevantes da lista de verificação Gray Matters (cadth.ca/grey-matters). As pesquisas foram concluídas em outubro de 2018 e limitadas a documentos em inglês publicados após 1 de janeiro de 2008. Alertas regulares atualizaram a pesquisa até a conclusão do projeto.

Quanto às considerações regulatórias, o boletim relata que, como tecnologias emergentes e potencialmente disruptivas, o 3-DP e a bioimpressão apresentam desafios às estruturas regulatórias existentes. As decisões sobre essas estruturas podem afetar a adoção do 3-DP no sistema de saúde. No Canadá, os dispositivos médicos produzidos com 3-DP estão sujeitos aos Regulamentos de Dispositivos Médicos. Em agosto de 2018, a *Health Canada* anunciou o início do trabalho para desenvolver orientações para fabricantes que desejam obter licenças para dispositivos médicos em 3-DP. O projeto de orientação da *Health Canada* observa que a produção de dispositivos em 3-DP apresenta algumas considerações exclusivas para os fabricantes e que, além dos dados necessários para a aprovação de todos os dispositivos médicos de Classe III e Classe IV, informações adicionais podem ser necessárias para a aprovação de dispositivos médicos em 3-DP.

O CADTH possui um documento específico com a orientação para profissionais de saúde sobre acesso especial e dispositivos médicos personalizados, além de fornecer orientações à indústria. Trata-se do Programa de Acesso Especial (SAP), que tem por objetivo garantir que pedidos de profissionais de saúde para acesso especial a dispositivos médicos não licenciados, ou dispositivos feitos sob medida, sejam recebidos, processados e decididos de forma eficaz. Salienta o uso quando as terapias convencionais falharem, não estiverem disponíveis ou forem inadequadas para fornecer os adequados tratamentos aos pacientes. Destaca que os documentos de orientação são instrumentos administrativos sem força de lei.

O boletim *Horizon Scanning* sugere que o 3-DP trará vantagens para muitos aspectos dos cuidados de saúde, como diagnóstico (usando imagens médicas para criar modelos que auxiliam na visualização), planejamento cirúrgico e medicina personalizada. Muitas áreas clínicas estão atualmente usando ou investigando o uso de 3-DP. Por causa disso, o 3-DP tem o potencial de afetar os canadenses que vivem com muitas condições de saúde diferentes.

Quanto às possibilidades de implementação, o boletim descreve que há vários problemas para a integração do 3-DP na prática clínica de rotina que vão além da eficácia e segurança das tecnologias individuais. Existem várias considerações de implementação relacionadas aos recursos técnicos, custos, questões legais e éticas, além de fatores relacionados ao paciente. Há uma série de considerações importantes na implementação do 3-DP relacionadas aos aspectos do processo tecnológico e de fabricação, aos materiais usados e às limitações técnicas da tecnologia.

Destaca que a 3-DP requer um nível mínimo de qualidade de imagem e resolução. A impressão bem-sucedida, que é especialmente desafiadora em campos especializados, como cirurgia vascular, pode ser altamente dependente da qualidade da imagem e das impressoras disponíveis. Existem também muitas opções de *softwares* disponíveis e é necessário cuidado para garantir que não ocorram erros ao converter dados de um tipo de arquivo para outro. Para o 3-DP em cirurgia plástica craniofacial, notou-se que a necessidade de um *software* projetado especificamente para essas aplicações clínicas era uma barreira para sua aceitação em campo. Problemas com precisão (baixa resolução da imagem) e artefatos (relacionados à impossibilidade da tomografia computadorizada em escanear metal) também foram observados.

Também relata que há incerteza sobre os materiais usados para o 3-DP. Foi expressa a preocupação sobre a disponibilidade limitada de materiais compatíveis com 3-DP, o que poderia limitar o potencial de seu uso na área de saúde. Ou seja, os materiais biocompatíveis comuns geralmente são inadequados para o 3-DP, e os materiais comuns usados no 3-DP geralmente não são biocompatíveis. Outra questão levantada é a necessidade de melhor entendimento de quais microarquitecturas de materiais, ou estruturas internas, resultam no melhor desempenho. Observou-se que o 3-DP não pode replicar todas as informações cirurgicamente úteis (como instabilidade articular) e, ao contrário de alguns tipos de imagem, não pode fornecer informações em tempo real.

Destaca que, em um relatório sobre o uso de 3-DP em cirurgia maxilofacial, se observou que, embora existam impressoras de baixo custo, a 3-DP era mais frequentemente terceirizada para um fabricante comercial de dispositivos médicos em vez de impressa internamente.

Quanto aos custos e à administração, a pesquisa bibliográfica do boletim teve como objetivo identificar informações relacionadas aos custos do 3-DP na área de saúde. Foram identificados poucos estudos que avaliassem diretamente os custos; entretanto, muitos estudos e relatórios os discutem indiretamente. Os custos típicos de 3-DP incluem a impressora, *software*, monitores de alta resolução, computadores de alta potência, uma rede de computadores, materiais de impressão, equipamento de pós-processamento, custos de instalação e atualizações (ou seja, exaustores, conjunto de

ventilação), treinamento de pessoal, contratos de manutenção de equipamento e salários de pessoal. Os custos também dependem do tipo de fabricação (ou seja, consumidor *versus* comercial).

A diretriz apresenta que, embora o custo tenha sido identificado como uma barreira para o 3-DP em muitos estudos incluídos, em uma revisão sistemática de 2016 do 3-DP cirúrgico, os autores observaram que o custo é uma preocupação ao introduzir qualquer nova tecnologia de saúde. O valor de 3-DP também pode ser difícil de avaliar. Cita como exemplo que a economia cumulativa nos custos da sala de cirurgia é provavelmente maior do que a despesa adicional necessária para produzir ferramentas impressas em 3-D, além de ser difícil generalizar os custos entre as instituições, devido às diferentes práticas.

Afastando-se dos custos, a diretriz cita uma revisão sistemática de 2017 que observou que o uso de 3-D em cirurgia hepática não é generalizado devido à falta de técnicos com conhecimento especializado em interpretação de imagens médicas. O conhecimento especializado necessário para radiologistas e técnicos inclui: segmentação da estrutura anatômica (automática, semiautomática ou manual), modelagem virtual, preparação para impressão em 3D, o próprio processo de impressão e pós-processamento.

Quanto às considerações legais sobre propriedade e privacidade dos dados, as 3-DP (particularmente para dispositivos personalizados ou específicos do paciente) requerem o uso de dados individuais do paciente. O método de coleta e uso de dados deve ser levado em consideração como parte do plano de cuidados do paciente. O uso de arquivos de projeto auxiliados por computador pode levar a disputas de propriedade intelectual e preocupações com a privacidade, e questões sobre o direito do paciente de acessar e possuir seus próprios dados. Ainda não está claro quem será o proprietário dos *designs* auxiliados por computador, das imagens médicas e dos produtos finais. Para garantir que os dados do paciente sejam mantidos em sigilo, os sistemas 3-DP também devem ter protocolos de segurança cibernética adequados, relata o boletim.

Quanto aos aspectos de responsabilidade, o boletim destaca que o 3-DP se desvia das cadeias-padrão de produção, distribuição e uso, tornando a questão de quem é o produtor ou fabricante difícil de responder. Não está claro se a responsabilidade pela falha do implante projetado sob medida pode recair sobre, por exemplo, o cirurgião que projetou o implante, o engenheiro de *software* que construiu o *design*, o fabricante da impressora, o fabricante dos materiais usados para o produto final, ou uma combinação dos envolvidos em sua criação.

Quanto às considerações éticas, alguns dos novos recursos do 3-DP estão associados a questões complexas. Por exemplo, a capacidade do 3-DP em aumentar as estruturas e funções do corpo humano sugere a exploração potencial

desse recurso para o aprimoramento humano (por exemplo, substituição proativa dos ossos por materiais alternativos 3-DP para função e desempenho). Há entusiasmo e esperança em torno do 3-DP, o que pode afetar as percepções e expectativas do paciente. Isso deve ser pesado contra a incerteza quanto à segurança e à eficácia e a ética de oferecer tratamentos experimentais, ressalta o boletim.

Outra preocupação é a mudança em direção a um processo de fabricação descentralizado. As regulamentações de segurança atuais dependem de processos de fabricação centralizados e podem não ser suficientes se a fabricação ocorrer no local de atendimento, destaca o boletim.

Os autores da literatura revisada para o boletim muitas vezes expressaram preocupação com a qualidade e a quantidade de evidências disponíveis (por exemplo, a falta de ensaios clínicos randomizados) para 3-DP na saúde, bem como com a necessidade de avaliação de medidas de resultados relevantes (por exemplo, o impacto do 3-DP no tempo cirúrgico e na precisão).

O estado da evidência pode ser uma barreira para a adoção do 3-DP nos cuidados de saúde, apresenta o boletim. Os campos cirúrgicos, como cirurgia maxilofacial, ortopedia e cardiologia, foram sugeridos como mais desenvolvidos do que outras aplicações clínicas. Foi relatado um aumento nos ensaios sobre 3-DP registrados após 2015, indicando que a tecnologia pode estar mudando de um estado de ideias e pesquisas iniciais para um de estudo de mais longo prazo.

A quantidade e a qualidade atuais das evidências e as características exclusivas do 3-DP podem apresentar desafios na realização de avaliações abrangentes da tecnologia. Podem existir desafios específicos para a realização de avaliações de tecnologia em saúde. Em uma descrição do projeto e documento de planejamento para uma avaliação de tecnologia em saúde em um tópico de 3-DP, a *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA) fez notar várias considerações relevantes. Esses incluíram – mas não foram limitadas a isso – inconsistência nos requisitos regulamentares e de acesso ao mercado, questões sobre o tipo de coleta de dados necessária para monitorar os resultados de segurança de longo prazo, desafios de identificação de fabricantes específicos e baixo envolvimento do fabricante, falta de padronização do dispositivo devido à personalização, e necessidade de conhecimento técnico (além de conhecimento clínico) sobre o projeto, considera o boletim.

O boletim aborda também uma revisão de 2017 sobre taxonomia e terminologia, que descobriu uma ampla gama de termos que estão sendo usados para descrever esses aplicativos. Os autores observaram que um conjunto consistente e comum de linguagem é necessário para a pesquisa colaborativa e, eventualmente, para o reembolso de tecnologias 3-DP, e propuseram que “impressão 3D” fosse adotada como o termo comum. A falta de consenso sobre a terminologia pode apresentar desafios ao avaliar as tecnologias de 3-DP

usando métodos epidemiológicos que dependem de estratégias de pesquisa e revisão da literatura, como avaliações de tecnologia em saúde e revisões sistemáticas.

Por fim, o boletim conclui que as evidências poderiam tornar-se mais robustas, por meio de estudos maiores e maior consideração do valor da tecnologia. A adoção de um modelo formal, como IDEAL (Ideia, Desenvolvimento, Exploração, Avaliação e Estudo de Longo Prazo), conforme sugerido pela KCE Bélgica, pode ajudar a resolver problemas na coleta de dados e a preparar o caminho para implementação e reembolso de 3-DP na área de saúde.

Registros e autorizações para comercialização

Em consulta à Anvisa, em 24 de fevereiro de 2021, foram localizados 26 (vinte e seis) processos com anuência à fabricação ou à importação de dispositivo médico sob medida.

Em 17 de fevereiro de 2021, o FDA publicou matéria informando que foi aprovado o primeiro implante no mundo para tratamento de doenças ósseas raras, tratando-se de uma tecnologia paciente-específico de impressão em 3D para substituir o talo crural – o osso da articulação do tornozelo que liga a perna e o pé – para o tratamento da necrose avascular da articulação do tornozelo, uma condição grave e progressiva que causa a morte do tecido ósseo, decorrente da falta de suprimento sanguíneo na área.

Discussões

O uso dos dispositivos médicos personalizados impressos em 3D tem grande potencial no setor de saúde, especialmente nos tratamentos de condições específicas de pacientes em que não há tecnologias comercialmente disponíveis, porém o estado da evidência pode ser uma barreira para sua adoção nos serviços de saúde, já que essas tecnologias não são isentas de riscos.

Por meio dos documentos das estruturas regulatórias disponíveis, estudos comparativos mais robustos e de longo prazo podem contribuir para melhorar a quantidade e a qualidade atuais das evidências, e as características oriundas dessas tecnologias específicas, que são desafios globais para a realização de avaliações abrangentes de tecnologias.

Aspectos organizacionais e de toda a cadeia do processo dessas tecnologias são fatores essenciais para viabilizar sua implementação nos serviços de saúde, considerando microarquitetura fabril, infraestrutura física e tecnologias requeridas, recursos humanos, além de questões de rastreamento e responsabilidades.

Os aspectos de responsabilidades são de grande relevância, já que os dispositivos médicos personalizados impressos em 3D se desviam das cadeias-padrão de produção, distribuição e uso, além de terem processo de fabricação descentralizado.

Questões sobre as considerações legais, propriedade e privacidade de dados devem ser consideradas, além de

resoluções específicas do uso dessas tecnologias pelo CFM de forma não experimental.

Com o objetivo de viabilizar o intercâmbio de informações e contribuir para a pesquisa colaborativa, a adoção de termo comum nos estudos é imprescindível. A falta de consenso e padrões sobre a terminologia pode apresentar desafios para a elaboração de estudos de avaliação de tecnologias que realizam buscas dependentes de estratégias de pesquisa e revisão da literatura, como avaliações econômicas e revisões sistemáticas.

Conclusões

Os avanços tecnológicos decorrentes da adoção das tecnologias tridimensionais têm imenso potencial nos serviços de saúde. Tendo em vista as especificidades e o caráter disruptivo dessas tecnologias, as estruturas regulatórias são desafiadas e têm estabelecidos mecanismos para garantir o acesso seguro e eficaz.

De maneira geral, a evidência clínica disponível para estudo de ATS em dispositivos médicos é tradicionalmente de padrão inferior, pelo menos quando comparada com medicamentos (Pongiglione *et al.*, 2021). Tal fato se acentua nos dispositivos personalizados. Além das evidências clínicas, estudos de avaliação econômica padronizados também são escassos.

Aspectos organizacionais para implementação dessas tecnologias, monitoramento, avaliação clínica e acompanhamento pós-implementação possuem requisitos específicos e podem ser barreiras para sua ampla adoção. Deve se considerar, ainda, a curva de aprendizado em todo o ciclo das tecnologias tridimensionais.

Por fim, estudos de comprovação clínica e de avaliação econômica são etapas fundamentais para viabilizar a promoção do amplo acesso aos dispositivos médicos personalizados nos serviços de saúde.

Referências bibliográficas

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde – GGTPS. Esclarecimentos sobre a RDC 305, de 24 de setembro de 2019.

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Homepage – Internet]. [cited 2021 Mar]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>

ASTM – American Society of the International Association for Testing and Materials [Internet]. [cited 2021 Mar]. Available from: <https://www.astm.org/COMMITTEE/F42.htm>

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. Resolução RDC nº 305, de 24 de setembro de 2019. Dispõe sobre requisitos para fabricação, comercialização, importação e exposição ao uso de dispositivos médicos personalizados.

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Review from Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa (ON), An Overview of Clinical Applications of 3-D Printing and Bioprinting, 18 Jun 2019. PMID: 31211545.

Diment LE, Thompson MS, Bergmann JHM. Clinical efficacy and effectiveness of 3D printing: a systematic review. *BMJ Open*. 2017;7:e016891.

EU – European Union. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) N. 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. *Official Journal of the European Union*. Volume 60, 5 May 2017.

FDA – Food and Drug Administration [Homepage – Internet]. [cited 2021 Mar]. Available from: www.fda.gov

IMDRF – International Medical Device Regulators Forum. Personalized Medical Devices – Regulatory Pathways, 18 March 2020.

KCE REPORT 297Cs. Belgian Health Care Knowledge Centre. Responsible use of high-risk medical devices: the example of 3d printed medical devices. 2018.

Naci H, Salcher-Konrad M, Kesselheim AS, Wieseler B, Rochaix L, Redberg RF, et al. Generating comparative evidence on new drugs and devices before approval. *Lancet*. 2020;395(10228):986-97.

Pongiglione B, Torbica A, Blommestein H, Groot S, Ciani O, Walker S, et al. Do existing real-world data sources generate suitable evidence for the HTA of medical devices in Europe? Mapping and critical appraisal. *Int J Technol Assess Health Care*. 2021;37(1):e62.

Silva JV, Rezende RR, Nunes AA, Silva AM. Manufatura Aditiva. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde. Avanços e desafios no Complexo Industrial em Produtos para a Saúde/Industrial Health Care Complex: Advances and Challenges. Manufatura Aditiva. Brasília; 2017. p. 232-178.

TGA – Therapeutic Goods Administration. Regulation impact statement: Proposed regulatory scheme for personalised medical devices, including 3D-printed devices. Version 1.0, December 2019 – OBPR reference: 24680, 21 February 2020.