

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**MEDICAMENTOS ÓRFÃOS: PROCESSOS REGULATÓRIOS  
NA ANVISA, EMA, FDA E PROPOSTA DE EXPANSÃO DO  
PROJETO ORBIS**

**Letícia Miranda Ribeiro**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. Gabriel Lima  
Barros de Araújo

São Paulo  
2025

## AGRADECIMENTOS

A Deus, minha eterna gratidão. Por guiar meus passos, fortalecer meu espírito nos momentos de fraqueza e renovar diariamente minha esperança.

À minha família, que acreditou no meu potencial e sempre esteve ao meu lado, me apoiando nos momentos difíceis e permitindo que eu continuasse lutando pelos meus sonhos. Apesar da distância, o cuidado e amor incondicional de vocês foram fundamentais em cada passo dessa jornada. Vocês me deram liberdade sem jamais soltarem a minha mão, me deram força nos momentos de desafio e sempre me acalmaram, lembrando que tudo ficaria bem. Obrigada por acreditarem em mim.

À minha professora de Química do ensino médio, Cássia, que plantou a sementinha do sonho de cursar Farmácia na USP e compartilhou sua experiência de estudos em um cursinho popular, o qual também mudou minha trajetória.

Ao meu orientador, Professor Dr. Gabriel Lima Barros de Araújo, agradeço, com profunda admiração e respeito, pelo apoio, compreensão e confiança.

Aos docentes, técnicos e demais membros da equipe acadêmica desta Universidade, pela valiosa contribuição ao meu desenvolvimento acadêmico.

Aos meus amigos, Luíza, Thauane e Vinicius, que estiveram ao meu lado desde o primeiro semestre da faculdade. Serei eternamente grata por ter feito parte desse quarteto e ter conhecido cada um de vocês.

Ao Kevin, pelo apoio constante, pelas palavras de incentivo e pela companhia nos momentos em que mais precisei.

Às profissionais que me apresentaram ao mundo de Assuntos Regulatórios, Heloisa e Aline, assim como Rebecca e Camila, que fortaleceram ainda mais minha confiança nessa trajetória.

À todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a minha formação, deixo aqui o meu sincero agradecimento.

## SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE ABREVIATURAS.....	1
RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	5
1. INTRODUÇÃO.....	7
2. OBJETIVO.....	7
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	7
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	8
4.1 Doenças raras.....	8
4.2 Medicamentos órfãos.....	10
4.3 Agências reguladoras.....	11
4.3.1 ANVISA.....	11
4.3.2 FDA.....	13
4.3.3 EMA.....	13
4.4 Iniciativas internacionais.....	14
4.4.1 PICS.....	14
4.4.2 ICH.....	14
4.5 Processo de registro de medicamentos órfãos.....	15
4.5.1 ANVISA.....	17
4.5.2 FDA.....	20
4.5.3 EMA.....	24
4.6 Proposta de expansão do Projeto Orbis.....	27
5. CONCLUSÃO.....	29
7. REFERÊNCIAS.....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS

AFE	Autorização de Funcionamento
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research
CBPF	Certificado de Boas Práticas de Fabricação
CBRES	Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CRL	Complete Response Letter
CTD	Common Technical Document
DCB	Denominação Comum Brasileira
DOU	Diário Oficial da União
EMA	European Medicines Agency
ERNs	European Reference Networks (Redes Europeias de Referência)
EURORDIS	European Organisation for Rare Diseases
FDA	Food and Drug Administration
GESEF	Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia
GGBIO	Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células
GGMED	Gerência-Geral de Medicamentos
GQMED	Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos

ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IND	Investigational New Drug Application
INSERM	Instituto Nacional Francês de Saúde e Pesquisa Médica
MRAs	Mutual Recognition Agreements
NDA	New Drug Application
NORD	National Organization for Rare Disorders
OCE	Oncology Center of Excellence
ODA	Orphan Drug Act
OOPD	Office of Orphan Products Development
ORDO	Orphanet Rare Disease Ontology
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
UE	União Europeia

## RESUMO

**RIBEIRO, L. M. Medicamentos órfãos: processos regulatórios na ANVISA, EMA, FDA e proposta de expansão do Projeto Orbis.** 2025. 38 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2025.

**Palavras-chave:** Medicamentos órfãos, doenças raras, aprovação regulatória, Projeto Orbis

**INTRODUÇÃO:** As doenças raras, caracterizadas por baixa prevalência, enfrentam desafios críticos em diagnóstico, tratamento e desenvolvimento de terapias. Medicamentos órfãos, desenvolvidos para essas condições, são essenciais para pacientes sem alternativas, mas esbarram em dificuldades regulatórias e mercados restritos. Jurisdições como Brasil, União Europeia e EUA implementaram regulamentações específicas para incentivar pesquisa e aprovação desses tratamentos. A adaptação dessas normas às realidades locais (econômicas, científicas e políticas) é vital para garantir acesso a terapias inovadoras e fortalecer a indústria farmacêutica dedicada a doenças raras. **OBJETIVO:** comparar os processos regulatórios da ANVISA, FDA e EMA para medicamentos órfãos, evidenciando diferenças entre os processos, além de avaliar a viabilidade de ampliar o Projeto Orbis para incluir medicamentos órfãos não oncológicos, promovendo maior agilidade e eficiência no acesso a tratamentos. **MATERIAL E MÉTODOS:** abordagem qualitativa com base na análise documental e revisão de literatura, envolvendo diretrizes da FDA, EMA e ANVISA, além de artigos científicos sobre medicamentos órfãos e o Projeto Orbis. A pesquisa foi realizada em bases como PubMed, Scopus e Google Scholar, com foco em publicações dos últimos 10 anos, utilizando termos em português (doenças raras, medicamentos órfãos, registro de medicamentos, projeto orbis, regulamentação, ANVISA) e inglês (rare diseases, orphan drugs, drug registration, project orbis, regulation, EMA, FDA). **RESULTADOS:** A análise comparativa demonstrou que ANVISA, FDA e EMA possuem estratégias distintas para acelerar o registro de medicamentos órfãos, todas voltadas a superar os desafios regulatórios impostos pela baixa prevalência e alto custo de desenvolvimento dessas terapias. A ANVISA, com base na RDC 205/2017, permite flexibilizações como submissão de dados incompletos e análise prioritária. A FDA, respaldada pelo Orphan Drug Act, oferece benefícios como exclusividade de mercado, isenção de taxas e registro sem necessidade de renovação periódica. Já a EMA assegura 10 anos de exclusividade, orientação técnica específica e validade inicial do registro por cinco anos, com possibilidade de renovação indefinida. Apesar das diferenças, todas as agências compartilham o objetivo de viabilizar o acesso a tratamentos inovadores e os dados reforçam a importância de iniciativas colaborativas e da harmonização regulatória internacional. **CONCLUSÃO:** Os processos regulatórios para medicamentos órfãos apresentam avanços importantes nas três principais agências analisadas (ANVISA, FDA e EMA), refletindo esforços crescentes em flexibilização e harmonização internacional. Embora compartilhem o objetivo de ampliar o acesso a terapias para doenças raras, ainda há disparidades significativas entre elas, especialmente em termos de

incentivos e celeridade. A ANVISA tem promovido avanços por meio da RDC 205/2017, mas continua atrás das contrapartes americana e europeia em termos de incentivos regulatórios. Diante disso, propõe-se como conclusão deste estudo a ampliação do Projeto Orbis, inicialmente voltado para medicamentos oncológicos, para também incluir medicamentos órfãos não oncológicos. Essa estratégia pode acelerar a aprovação simultânea, reduzir barreiras regulatórias e ampliar o acesso global a tratamentos inovadores, beneficiando especialmente países com recursos técnicos mais limitados. A proposta reforça a importância da colaboração entre agências como meio de garantir equidade e eficiência no enfrentamento das doenças raras.

## ABSTRACT

RIBEIRO, L. M. **Orphan drugs: regulatory processes at ANVISA, EMA, FDA and a proposal to expand Project Orbis.** 2025. 38 p. Undergraduate Thesis (Bachelor's Degree in Pharmacy-Biochemistry) – Faculty of Pharmaceutical Sciences – University of São Paulo, São Paulo, 2025.

**Keywords:** Orphan drugs, rare diseases, regulatory approval, Project Orbis.

**INTRODUCTION:** Rare diseases, characterized by low prevalence, face critical challenges in diagnosis, treatment, and therapy development. Orphan drugs, developed for these conditions, are essential for patients without alternative options but encounter regulatory hurdles and restricted markets. Jurisdictions such as Brazil, the European Union, and the United States have implemented specific regulations to encourage research and approval of these treatments. Adapting these regulations to local realities (economic, scientific, and political) is crucial to ensuring access to innovative therapies and strengthening the pharmaceutical industry dedicated to rare diseases. **OBJECTIVE:** To compare the regulatory processes of ANVISA, FDA, and EMA for orphan drugs, highlighting differences between the procedures, and to evaluate the feasibility of expanding Project Orbis to include non-oncological orphan drugs, promoting greater agility and efficiency in access to treatments. **MATERIALS AND METHODS:** Qualitative approach based on document analysis and literature review, involving guidelines from the FDA, EMA, and ANVISA, as well as scientific articles on orphan drugs and Project Orbis. The research was conducted using databases such as PubMed, Scopus, and Google Scholar, focusing on publications from the last ten years, using search terms in both Portuguese and English. **RESULTS:** The comparative analysis showed that ANVISA, FDA, and EMA have different strategies to accelerate the registration of orphan drugs, all aimed at overcoming the regulatory challenges imposed by the low prevalence and high development costs of these therapies. ANVISA, based on RDC 205/2017, allows flexibilities such as submission of incomplete data and priority review. The FDA, supported by the Orphan Drug Act, offers benefits such as market exclusivity, fee exemptions, and registration without the need for periodic renewal. EMA, on the other hand, grants ten years of exclusivity, specific technical guidance, and an initial five-year marketing authorization, renewable indefinitely. Despite the differences, all agencies share the objective of facilitating access to innovative treatments, and the data reinforce the importance of collaborative initiatives and international regulatory harmonization. **CONCLUSION:** The regulatory processes for orphan drugs show significant advances among the three main agencies analyzed (ANVISA, FDA, and EMA), reflecting growing efforts in flexibility and international harmonization. Although they share the goal of expanding access to therapies for rare diseases, there are still significant disparities between them, especially in terms of incentives and speed. ANVISA has made progress through RDC 205/2017 but remains behind its American and European counterparts regarding regulatory incentives. Therefore, this study proposes expanding Project Orbis, initially focused on oncological drugs, to also include non-oncological orphan drugs. This strategy could accelerate simultaneous approvals, reduce regulatory barriers, and expand global access to innovative

treatments, particularly benefiting countries with more limited technical resources. The proposal reinforces the importance of collaboration between agencies as a means to ensure equity and efficiency in addressing rare diseases.

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças raras, por sua natureza de baixa prevalência, enfrentam desafios significativos no que diz respeito ao diagnóstico, tratamento e desenvolvimento de terapias. Medicamentos órfãos são criados especificamente para essas condições, e seu desenvolvimento é essencial para proporcionar tratamento a pacientes que, muitas vezes, não possuem alternativas terapêuticas disponíveis. Contudo, devido ao mercado restrito e à complexidade dos processos regulatórios, muitos medicamentos órfãos enfrentam dificuldades para chegar ao mercado. Para superar esses desafios, diferentes jurisdições, como Brasil, União Europeia e Estados Unidos, implementaram regulamentações específicas que visam incentivar a pesquisa, desenvolvimento e aprovação desses tratamentos. A adaptação dessas regulamentações à realidade de cada país e região, com suas particularidades econômicas, científicas e políticas, desempenha um papel crucial no acesso dos pacientes a medicamentos inovadores e no fortalecimento da indústria farmacêutica voltada para doenças raras.

## 2. OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo comparar os processos regulatórios da ANVISA, FDA e EMA para medicamentos órfãos, destacando as diferenças e identificando oportunidades de melhoria no contexto brasileiro. Além disso, será avaliada a possibilidade de ampliação do Projeto Orbis para abarcar medicamentos órfãos não oncológicos, de modo a fomentar um ambiente regulatório mais ágil e eficiente. A harmonização desses processos pode ser um passo essencial para garantir que pacientes no Brasil e em outras partes do mundo tenham acesso oportuno a tratamentos que podem transformar suas vidas.

## 3. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo utilizou uma abordagem qualitativa, baseada em análise documental e revisão de literatura. Os documentos analisados incluem diretrizes

regulatórias publicadas por agências como FDA, EMA e ANVISA, além de artigos científicos que discutem os processos regulatórios para medicamentos órfãos e o Projeto Orbis. A revisão de literatura foi conduzida utilizando bases de dados como PubMed, Scopus e Google Scholar, utilizando as palavras-chaves, em português e inglês: "medicamentos órfãos", "doenças raras", "aprovação regulatória", e "Projeto Orbis". A análise comparativa foi realizada para identificar similaridades e diferenças nos processos regulatórios, com foco em identificar barreiras e facilitadores para a expansão do modelo Orbis.

Foram incluídos apenas artigos dos últimos 10 anos que envolvem a discussão da regulamentação de medicamentos órfãos e sobre o Projeto Orbis.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Doenças raras

Caracterizadas pela baixa prevalência na população em geral, as doenças raras abrangem diferentes condições médicas que afetam um número pequeno de pessoas em comparação a doenças mais comuns. Segundo o Ministério da Saúde, doenças raras são definidas como aquelas que afetam até 65 pessoas a cada 100.000 indivíduos, o que corresponde a 1,3 pessoas para cada 2.000 (BRASIL, 2024e). Nos Estados Unidos, de acordo com a Lei das Doenças Raras de 2002, do inglês, Rare Diseases Act, uma doença é considerada rara quando afeta populações pequenas, geralmente com menos de 200.000 pessoas no país (UNITED STATES, 2002). Já na Europa, segundo a Comissão Europeia, qualquer doença que afete menos de 5 pessoas em 10 mil indivíduos é considerada rara (EUROPEAN COMMISSION, [s.d.]).

Embora o número exato dessas doenças não seja conhecido, estima-se que haja entre 6.000 e 8.000 tipos diferentes em todo o mundo. Essas doenças são marcadas por uma grande variedade de sintomas, que podem variar não só entre diferentes condições, mas também entre pacientes com a mesma doença. Muitas vezes, os sintomas se assemelham aos de doenças comuns, o que dificulta o

diagnóstico e aumenta o sofrimento físico e emocional dos pacientes e suas famílias. Em geral, as doenças raras são crônicas, progressivas e incapacitantes, podendo ser degenerativas e, em alguns casos, fatais. A maioria não tem cura, e o tratamento, que pode envolver acompanhamento clínico, fisioterapia, fonoaudiologia e psicoterapia, entre outros, é direcionado para o alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida (BRASIL, [s.d.]). As doenças raras representam um desafio significativo para a saúde pública global e, de acordo com a Interfarma (Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa), estima-se que existam cerca de 13 milhões de brasileiros convivendo com alguma doença rara, refletindo a importância de se discutir políticas públicas e regulatórias que facilitem o acesso a tratamentos inovadores (INTERFARMA, 2018).

Com o intuito de apoiar os pacientes e promover a conscientização e informações sobre doenças raras, iniciativas foram tomadas em diferentes países resultando na criação de organizações voltadas a essa causa. Dentre essas organizações, podemos citar:

- ORPHANET - Plataforma internacional sobre doenças raras, criada em 1997 na França pelo INSERM (French National Institute for Health and Medical Research) e expandida em 2000 com apoio da Comissão Europeia. Atua como referência global ao reunir informações clínicas, genéticas e terapêuticas, além de diretórios de serviços especializados em 41 países. Destaca-se por ferramentas como a Orphanet Rare Disease Ontology (ORDO) e a Orphadata, que oferecem dados reutilizáveis para pesquisa. Com conteúdo multilíngue, recursos diagnósticos e boletins como o OrphaNews, a Orphanet promove acesso equitativo à informação e apoio a políticas públicas. Coordenada pelo INSERM, sua rede fortalece a colaboração entre profissionais, melhorando diagnóstico, tratamento e produção científica (ORPHANET, [s.d.]).
- EURORDIS (European Organization for Rare Diseases) - Organização sem fins lucrativos fundada em 1997, que representa mais de 1.000 grupos de pacientes de mais de 70 países. Atua promovendo políticas públicas, acesso a diagnóstico e tratamento, e incentivo à pesquisa em doenças raras na Europa. Por meio de

iniciativas como RareConnect (comunidades online de apoio), RareBarometer (pesquisas sobre necessidades dos pacientes) e as Redes Europeias de Referência (ERNs), estimula a colaboração entre pacientes, profissionais e pesquisadores. Lidera campanhas como o Dia Mundial das Doenças Raras, influencia legislações como o Regulamento Europeu de Medicamentos Órfãos e trabalha com instituições como a Orphanet e a EMA para ampliar o acesso a informações e terapias, fortalecendo o protagonismo dos pacientes na formulação de políticas de saúde (EURORDIS, [s.d.]).

- NORD (National Organization for Rare Disorders) - Organização sem fins lucrativos dos EUA, fundada em 1983, dedicada a apoiar pessoas com doenças raras por meio de advocacia, educação, pesquisa e acesso a tratamentos. Teve papel fundamental na aprovação do Orphan Drug Act, que impulsionou o desenvolvimento de medicamentos órfãos. Mantém um banco de dados sobre doenças raras, oferece assistência financeira a pacientes e apoia pesquisas colaborativas. Com iniciativas como o Rare Disease Center e a participação no Rare Disease Day, a NORD atua em parceria com governos, instituições e a indústria para promover políticas inclusivas, melhorar diagnósticos e ampliar o acesso a terapias, fortalecendo a representatividade dos pacientes (NORD, [s.d.]).

#### **4.2 Medicamentos órfãos**

Os medicamentos desenvolvidos especificamente para tratar doenças raras são chamados de medicamentos órfãos. Eles recebem esse nome devido aos esforços de desenvolvimento anteriores que, por falta de financiamento ou interesse no desenvolvimento de medicamentos, podem ter sido abandonados ou "tornados órfãos". Como as doenças raras são de baixa prevalência na população, a indústria farmacêutica não gera expectativa para recuperar os custos incorridos durante o desenvolvimento do medicamento após a comercialização (ROBERTS; WADHWA, 2023). Com isso, os medicamentos órfãos enfrentam barreiras significativas no processo de pesquisa, desenvolvimento e comercialização. Tais barreiras decorrem, principalmente, dos altos custos envolvidos e do retorno financeiro limitado, ou seja,

sem os devidos incentivos, o desenvolvimento desses medicamentos não é lucrativo para a indústria farmacêutica (MUNIZ, 2019). Nesse contexto, as agências reguladoras desempenham um papel fundamental ao criar marcos legais que incentivam e facilitam o desenvolvimento de medicamentos órfãos.

### **4.3 Agências reguladoras**

As agências reguladoras são responsáveis pela aprovação dos registros de medicamentos, incluindo os medicamentos órfãos. Mas, para que um medicamento seja submetido ao processo de registro, ele deve ter passado pelas etapas de desenvolvimento e ensaios clínicos, ou seja, deve ser feita uma análise aprofundada das características da doença, como heterogeneidade e história natural, que orienta o desenho adaptativo dos ensaios clínicos, com definição de objetivos, endpoints e critérios éticos. Devido à escassez de pacientes, a metodologia exige flexibilidade para incluir subgrupos específicos, como estágios da doença ou perfis moleculares, enquanto a avaliação de resultados (eficácia, segurança, custo-efetividade) deve considerar variações populacionais e metodológicas (MISHRA; VENKATESH, 2024).

#### **4.3.1 ANVISA**

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), instituída pela Lei nº 9.782/1999, é a autarquia federal responsável pela regulação, controle e fiscalização de medicamentos, além de outros produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, como alimentos, cosméticos e tecnologias médicas. Vinculada ao Ministério da Saúde, sua missão central é proteger e promover a saúde pública por meio do controle sanitário de processos produtivos, ambientes e insumos, garantindo a segurança e eficácia dos produtos disponíveis no mercado (BRASIL, 2024d).

O processo de avaliação e aprovação de medicamentos órfãos no Brasil é coordenado pela Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) da Anvisa. Essa gerência é responsável pela análise de dados técnicos, incluindo estudos clínicos,

farmacológicos e de qualidade, conforme estabelecido na Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 948/2024, que define os requisitos sanitários para registro e notificação de medicamentos (BRASIL, 2024b).

Durante o processo de registro de medicamentos órfãos, a GGMED prioriza a avaliação de dados clínicos e farmacológicos, mesmo com amostras reduzidas, aceitando evidências internacionais e estudos em andamento, desde que haja justificativa científica robusta. Essa flexibilização está prevista na RDC 205/2017, que permite a aprovação condicional de medicamentos órfãos mediante compromisso de complementação de dados pós-registro.

Subordinadas à GGMED, à Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF) é responsável pela avaliação técnica dos dossiês, analisando os dados clínicos, bioequivalência, biodisponibilidade e risco-benefício. Já a Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) atua no controle de qualidade, analisando dados técnicos de medicamentos sintéticos, como estabilidade, pureza e especificações. E a Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial (CBRES) é responsável por analisar bulas e embalagens, garantindo clareza para pacientes e profissionais de saúde, além de avaliar e aprovar nomes comerciais de medicamentos, evitando confusões ou duplicidades no mercado (BRASIL, 2024d).

A Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas (GGBIO) atua em casos específicos, como medicamentos biológicos inovadores ou terapias celulares associadas a doenças raras, seguindo critérios técnicos alinhados a padrões internacionais. Essa atuação integrada reforça o compromisso da Anvisa com a segurança e eficácia, conforme a Lei nº 9.782/1999, que instituiu a agência e seu papel no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2024d; BRASIL, 1999).

#### **4.3.2 FDA**

A Food and Drug Administration (FDA), criada em 1906, com a aprovação da Lei de Alimentos e Medicamentos Puros (Pure Food and Drug Act) é a agência regulatória dos Estados Unidos responsável por garantir a segurança, eficácia e qualidade de medicamentos, além de outros produtos como alimentos, dispositivos médicos e cosméticos (FDA, 2024b).

Dentre suas divisões especializadas, destacam-se o Office of Orphan Products Development (OOPD), que gerencia a designação de medicamentos órfãos, concedendo exclusividade de mercado por 7 anos e subsídios para pesquisas; o Center for Drug Evaluation and Research (CDER), responsável por regular medicamentos com prescrição ou isentos de prescrição, avaliando dados clínicos e de qualidade; e o Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), responsável por regular os produtos biológicos para uso humano (FDA, 2024c).

#### **4.3.3 EMA**

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA), criada em 1995, é uma agência descentralizada da União Europeia (UE) responsável pela avaliação científica, supervisão e monitoramento de segurança de medicamentos. Sediada atualmente em Amsterdã, atua em todos os 27 Estados-Membros da UE, além da Islândia, Liechtenstein e Noruega. A agência é vinculada à Comissão Europeia e tem como missão garantir a segurança, eficácia e qualidade de medicamentos para uso humano e animal, além de promover pesquisa e inovação no desenvolvimento de medicamentos (EUROPEAN UNION, 2025).

O Comitê de Medicamentos Órfãos (COMP), criado em 2000, é a principal divisão da EMA dedicada a medicamentos para doenças raras, responsável por avaliar os pedidos de designação de medicamento órfão. Após a designação, o Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP), responsável por medicamentos humanos, avalia os dossiês técnicos dos medicamentos órfãos assegurando conformidade com padrões científicos (EUROPEAN UNION, 2025).

## 4.4 Iniciativas internacionais

### 4.4.1 PICS

Uma das etapas para a aprovação de um medicamento é a concessão do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) para os sites fabricantes do medicamento. Com isso, as empresas devem apresentar todos os documentos exigidos no processo de solicitação da certificação, além da cópia, quando disponível, do relatório conclusivo de inspeção emitido por outra autoridade sanitária de país reconhecido pela Anvisa como equivalente com relação às medidas e aos controles aplicados para a comprovação de boas práticas de fabricação, ou seja, países membros do PICS.

O Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PICS) é uma iniciativa internacional fundada em 1995, composta por mais de 50 autoridades regulatórias de países como Estados Unidos (FDA), União Europeia (EMA) e Brasil (Anvisa). Seu objetivo é harmonizar as Boas Práticas de Fabricação (BPF) por meio de diretrizes técnicas comuns e cooperação mútua em inspeções de fábricas de medicamentos. O PICS opera por meio de grupos de trabalho que elaboram documentos como o PICS Aide-Memoire (guia para inspeções) e promovem treinamentos para inspetores, garantindo padronização global. A iniciativa também facilita Acordos de Reconhecimento Mútuo (MRAs), nos quais países membros aceitam relatórios de inspeção uns dos outros, reduzindo custos e duplicações para a indústria farmacêutica (BRASIL, 2020).

### 4.4.2 ICH

O International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) é uma organização global criada em 1990 com o objetivo de harmonizar padrões regulatórios para medicamentos, reduzindo redundâncias e acelerando o acesso a terapias inovadoras. Seus membros fundadores incluem agências como o FDA, EMA e autoridades do Japão, além de representantes da indústria farmacêutica. O ICH desenvolve diretrizes técnicas em

quatro áreas: qualidade, segurança, eficácia e tópicos multidisciplinares, que servem como referência para mais de 100 países (ICH, 2025).

O ICH produz diretrizes técnicas, que padronizam requisitos para registro de medicamentos. Essas normas são adotadas por agências regulatórias globais, evitando testes duplicados e reduzindo custos para a indústria. Sua operação é por meio de grupos de trabalho formados por especialistas de agências regulatórias e da indústria. Esses grupos discutem desafios técnicos e atualizam diretrizes para refletir avanços científicos, como terapias genéticas e fabricação contínua. Além disso, o ICH promove acordos de reconhecimento mútuo, como por exemplo entre FDA e EMA, para aceitação de inspeções e dados clínicos entre países, facilitando aprovações simultâneas de medicamentos (ICH, 2025).

A Anvisa ingressou no ICH em 2016 como membro regulatório, buscando alinhar suas normas às diretrizes internacionais. Em junho de 2024 foi reeleita como membro do Comitê Gestor do ICH, mantendo seu status até junho de 2026. Essa posição reforça a Anvisa como a única autoridade regulatória da América Latina no comitê que reúne agências de referência global, como a FDA e a EMA. Além disso, a Anvisa já internalizou 100% dos Guias ICH de Nível I e II, como o CTD (Documento Técnico Comum, um formato de organização de dossiês de medicamentos), e 72% dos Guias de Nível III, que tratam de temas avançados como fabricação contínua e gerenciamento de riscos. Essas ações garantem que a regulação brasileira esteja alinhada às melhores práticas globais (BRASIL, 2024a).

#### **4.5 Processo de registro de medicamentos órfãos**

Todo processo de registro de medicamentos, incluindo os medicamentos órfãos, devem seguir etapas e processos, que vão desde o desenvolvimento do medicamento e ensaios clínicos, até à concessão do registro e precificação. Além disso, todas as etapas devem seguir o que é estabelecido na legislação vigente do país.

Para os ensaios clínicos, antes de iniciar os testes em seres humanos, é fundamental compreender como a substância age no organismo e se ela apresenta um perfil de segurança aceitável. Para isso, são conduzidos estudos em ambientes laboratoriais, incluindo testes em células e em animais, com o objetivo de identificar a via de administração mais adequada e as doses iniciais seguras. Essa etapa, conhecida como fase não clínica, também investiga o mecanismo de ação da molécula. Em paralelo, durante o desenvolvimento do medicamento, são conduzidas análises aprofundadas de qualidade, que incluem a escolha da forma farmacêutica ideal, o aprimoramento da formulação e a definição de parâmetros técnicos que assegurem a eficácia, segurança e qualidade do produto em todas as etapas de sua fabricação e comercialização. Já na fase clínica, os ensaios clínicos são realizados com seres humanos e têm como objetivo principal avaliar a eficácia e a segurança do medicamento. Esses estudos ocorrem em diferentes etapas e os dados obtidos subsidiam a elaboração da bula do produto, indicando formas de uso, precauções e possíveis efeitos. Vale destacar que todas as pesquisas clínicas devem ser previamente avaliadas e aprovadas por comitês de ética e instâncias regulatórias, a fim de garantir a integridade dos participantes e a condução ética dos estudos (ANVISA, 2018).

O processo de solicitação de registro de medicamentos nas Agências Reguladoras aqui estudadas segue o modelo de dossiê no formato CTD, definido pelos Guias ICH M4. Esses guias estabelecem uma estrutura padronizada para organização de dossiês de registro e pós-registro de medicamentos. Esse modelo harmonizado permite a adoção de práticas eficientes e padronizadas na avaliação técnica dos dossiês (ANVISA, 2019; ICH, 2022).

A organização do CTD é dividida em cinco módulos, sendo o módulo 1 específico da região onde o dossiê será submetido e os demais módulos são planejados para serem comuns para todas as regiões, caso ocorra submissões regulatórias em outros países (ANVISA, 2019). De acordo com o Guia ICH M4 (R4) e o Guia da ANVISA 24/2019 (versão 1), o Módulo 1 apresenta informações administrativas e informações de bula e rotulagem; o Módulo 2 apresenta resumos de documentos técnico comuns; o Módulo 3 apresenta dados de Qualidade do

Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e do produto acabado; o Módulo apresenta relatórios de estudos não clínicos e o Módulo 5 apresenta relatórios de estudos clínicos.

Para o processo de registro de medicamentos órfãos, tanto a ANVISA, quanto FDA e EMA estabelecem diretrizes que visam facilitar o acesso de medicamentos para doenças raras, além de garantir a segurança e eficácia desses produtos. Porém, apesar de serem membros de iniciativas internacionais, como PICS e ICH, essas agências reguladoras podem apresentar particularidades significativas no processo de registro de medicamentos órfãos.

#### **4.5.1 ANVISA**

No Brasil, o registro de medicamentos é regulado principalmente pela Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que estabelece, de acordo com o artigo 12, que nenhum medicamento, nacional ou importado, pode ser produzido, comercializado ou disponibilizado ao consumidor sem a devida autorização do Ministério da Saúde. Dessa forma, é necessária a aprovação do registro do medicamento pela ANVISA, publicada no Diário Oficial da União (DOU) para que este possa ser comercializado no Brasil, correspondendo ao que foi aprovado pela ANVISA e não podendo sofrer nenhuma alteração sem autorização prévia da agência reguladora (BRASIL, 1976).

Para que a empresa esteja apta a solicitar o registro de um medicamento junto a ANVISA, ela precisa estar sediada no Brasil e possuir a Autorização de Funcionamento (AFE), exigida para cada empresa que realiza atividades de armazenamento, distribuição, embalagem, expedição, exportação, extração, fabricação, fracionamento, importação, produção, purificação, reembalagem, síntese, transformação e transporte de medicamentos e insumos farmacêuticos destinados a uso humano (BRASIL, 2014).

Antes do pedido de registro, a empresa deve solicitar à Farmacopeia Brasileira a inclusão do IFA e dos excipientes na lista da DCB (Denominação Comum Brasileira), caso ainda não conste. A DCB é a nomenclatura oficial e

genérica atribuída pela Farmacopéia Brasileira e aprovada pela ANVISA, aos princípios ativos e excipientes utilizados no Brasil. Estabelecida pela Lei nº 9.787/1999, a DCB é de domínio público e não pode ser registrada como propriedade intelectual. A regulamentação atual sobre a DCB está definida pela RDC 955, de 20 de dezembro de 2024, que dispõe sobre as regras para o estabelecimento e atualização das DCB, e pela Instrução Normativa (IN) 342, de 20 de dezembro de 2024, que aprova a lista das DCB.

Para o registro de medicamentos órfãos, a ANVISA adotou flexibilizações regulatórias que permitem um caminho acelerado para o registro desses medicamentos, como por exemplo a publicação da RDC 205, de 28 de dezembro de 2017, que estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para doenças raras.

Referente aos estudos clínicos, a RDC 205/2017 estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos a serem realizados no Brasil, devendo a empresa informar, no momento do protocolo, que se trata de medicamento para doenças raras. De acordo com o Artigo 9º, a anuência pode ser concedida sem a apresentação de parecer Consustanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). A RDC 205/2017 proporcionou priorização e agilidade das avaliações, harmonização com práticas globais e incentivo à pesquisa e desenvolvimento na área de doenças raras (BRASIL, 2017b).

Quanto à certificação de boas práticas de fabricação (CBPF), a RDC Nº 497, DE 20 DE MAIO DE 2021 dispõe sobre os procedimentos administrativos para sua concessão e, de acordo com o Art. 5º, a análise das petições de Certificação é realizada por ordem cronológica da data de protocolo, havendo apenas exceções quando existe o vínculo com outros pedidos, para o mesmo estabelecimento, em andamento. Após a análise e aprovação do CBPF, sua validade é de dois anos, contados a partir da data de sua publicação no DOU (BRASIL, 2021). Para CBPF aplicáveis à medicamentos para doenças raras, a RDC 205/2017 dispõe que a publicação da decisão referente ao CBPF, pela Anvisa, deve ocorrer em até 120 dias

após a submissão da solicitação de certificação e, neste caso, a análise do pedido de Certificação é priorizado em relação a outros pedidos (BRASIL, 2017b).

Partindo para o processo de registro, a RDC 205/2017 permite que o pedido de registro apresente apenas o protocolo de submissão do pedido de CBPF, não sendo necessário aguardar aprovação da certificação. Da mesma forma, o estudo de estabilidade de longa duração pode ser apresentado mesmo ainda estando em andamento e com os resultados disponíveis até a data de submissão do pedido de registro. Para relatórios de segurança e eficácia, estes podem ser apresentados com estudos fase II concluídos e estudos fase III em andamento, ou sem a apresentação de estudos clínicos fase III, quando a realização destes estudos não for viável. Se a empresa não tiver o desenvolvimento clínico completo no Brasil, poderá apresentar dados de literatura científica, estudos com comparador internacional, bula e parecer público de autoridade reguladora estrangeira e, se necessário, plano de farmacovigilância (BRASIL, 2017b).

Para fins de registro, a empresa deve solicitar reunião de pré-submissão com a ANVISA para apresentação do produto (que deve ocorrer em até 60 dias após a solicitação). Caso o medicamento seja importado e já tenha sido submetido em outro país, a empresa deve solicitar e realizar a reunião de pré-submissão em até 60 dias após a primeira solicitação de registro em outra autoridade reguladora para que seja enquadrado na priorização da RDC 205/2017 e, após a data de realização da reunião, a empresa tem até 30 dias para submeter a solicitação de registro, através de código de assunto específico. Após isso, a ANVISA tem o prazo de 60 dias para avaliar a solicitação de registro do medicamento, podendo emitir notificação de exigência (que deve ser respondida em até 30 dias corridos após a leitura da notificação) ou parecer conclusivo. A empresa pode solicitar reunião para discussão da notificação de exigência, caso seja necessário. Após o cumprimento de exigência, a ANVISA tem 45 dias para avaliar e gerar novas notificações de exigência ou um parecer conclusivo (BRASIL, 2017b; BRASIL, 2022). Considerando as análises prioritárias, o prazo estimado para avaliação do processo de registro é de 120 dias, enquanto que para avaliações ordinárias, são de 365 dias. Todavia, para ambas categorias de avaliação o prazo poderá ser prorrogado por até um terço

do prazo original, uma única vez, mediante decisão fundamentada da ANVISA (BRASIL, 2017a).

A RDC 205/2017 permite que a empresa apresente a complementação de dados e provas adicionais faltantes, posteriormente à concessão do registro, por meio de assinatura de termo de compromisso entre a Anvisa e a empresa solicitante do registro. Porém, caso a empresa não cumpra com o termo de compromisso no período estipulado, poderá implicar no cancelamento do registro do medicamento (BRASIL, 2017b).

Outra flexibilização regulatória definida pela RDC 205/2017, é a isenção de testes de controle de qualidade no Brasil, desde que o fabricante do medicamento realize os testes e apresente relatório sumário da qualificação de operação do sistema de transporte (BRASIL, 2017b).

Após a conclusão da análise do processo de registro pela ANVISA, é publicado no DOU o deferimento ou indeferimento do processo. Caso a conclusão seja positiva, aprovando o registro do medicamento, a empresa tem até 365 dias para iniciar a comercialização do medicamento no Brasil, contados a partir da data de publicação do registro (BRASIL, 2017b).

Para medicamentos destinados a doenças raras, o registro inicial é de 3 anos, caso a concessão tenha sido mediante termo de compromisso, passando para 5 anos, após a primeira renovação, e 10 anos a partir da segunda renovação (BRASIL, 2024c).

#### **4.5.2 FDA**

Nos Estados Unidos, a Lei de Medicamentos Órfãos, do inglês, “Orphan Drug Act” (ODA), sancionada em 1983, incentiva o desenvolvimento de tratamentos para doenças raras, oferecendo benefícios como créditos fiscais para ensaios clínicos, isenção de taxas regulatórias e exclusividade de mercado. Além disso, a agência reguladora possui programas específicos para acelerar o registro, como o “Office of Orphan Products Development”, que coordena designações especiais,

concede subsídios para pesquisas e facilita a interação entre desenvolvedores e pacientes. A FDA também prioriza estudos de história natural, aceita dados internacionais e flexibiliza requisitos técnicos para viabilizar o desenvolvimento de terapias, mesmo em pequenas populações (FDA, 2025d).

A ODA tem o objetivo de incentivar o desenvolvimento de terapias para doenças raras cujos custos de desenvolvimento não seriam recuperados pelas vendas. A legislação oferece benefícios como 7 anos de exclusividade de mercado após a aprovação de medicamentos não patenteados, não podendo ser emitido registro de outro medicamento para a mesma indicação; isenção de taxas regulatórias e créditos fiscais de 50% das despesas com testes clínicos. Além disso, estabelece procedimentos para a designação de medicamentos órfãos, permitindo que fabricantes solicitem essa classificação antes da submissão formal para aprovação, desde que o produto esteja sendo investigado para uma condição rara. Essas medidas visam tornar economicamente viável o desenvolvimento de tratamentos para doenças raras negligenciadas pelo mercado farmacêutico convencional (FDA, 2025d; FDA, 2025b).

Antes de iniciar os testes clínicos em seres humanos, o patrocinador do medicamento órfão deve submeter à FDA a Aplicação de Novo Medicamento em Pesquisa, do inglês, “Investigational New Drug Application” (IND). Esse pedido é avaliado pelo Center for Drug Evaluation and Research (CDER), e deve conter informações detalhadas sobre a composição, produção, dados pré-clínicos, protocolo de pesquisa clínica e os profissionais responsáveis pelos estudos. O objetivo dessa etapa é garantir a segurança dos participantes e a robustez científica do planejamento. Além disso, a empresa deve realizar reuniões de pré-submissão com a FDA para alinhar os requisitos técnicos do estudo e discutir a viabilidade dos ensaios, considerando o número limitado de pacientes disponíveis para os estudos. Essas reuniões permitem ajustes nos protocolos e esclarecimentos sobre os requisitos necessários para a aprovação (FDA, 2025d).

Antes do pedido de registro do medicamento, a empresa deve fazer a solicitação da designação de medicamento órfão, que é distinta da aprovação para

comercialização e pode ser feita a qualquer momento antes da submissão do pedido de registro, inclusive, antes ou após iniciar os testes clínicos em seres humanos. Essa solicitação deve incluir informações detalhadas sobre o medicamento, a doença ou condição rara que se pretende tratar, bem como dados científicos que sustentem a indicação proposta (MUNIZ, 2019; FDA, 2025d).

A documentação enviada deve comprovar que a condição é considerada rara nos Estados Unidos ou demonstrar que o desenvolvimento do medicamento seria financeiramente inviável sem os incentivos concedidos pela designação órfã. Além disso, mesmo na ausência de dados clínicos, é possível realizar a solicitação utilizando dados pré-clínicos ou in vitro, desde que comprovem a plausibilidade científica do tratamento (MUNIZ, 2019; FDA, 2025a).

Após a conclusão dos estudos clínicos, o patrocinador pode seguir com o processo de solicitação de registro, ou seja, a Aplicação de Novo Medicamento, do inglês, “New Drug Application” (NDA), que inclui todos os dados de eficácia e segurança obtidos. A FDA então avalia a NDA para decidir sobre a aprovação do medicamento para comercialização. Esse processo regulatório visa equilibrar a necessidade de tratamentos para doenças raras com a garantia de segurança e eficácia dos medicamentos aprovados (MUNIZ, 2019; FDA, 2024d).

Após a submissão eletrônica do dossier de registro, em formato CTD, a FDA tem 60 dias para decidir se a NDA será ou não revisada, podendo ser recusada caso o dossier não atenda às legislações ou esteja incompleto (FDA, 2015). Caso seja aceito, a FDA revisa a NDA para determinar se o medicamento proposto é seguro e eficaz para os usos pretendidos, se os benefícios justificam os riscos e se a bula está adequada às exigências regulatórias. Além disso, a agência analisa se os processos de fabricação e os controles de qualidade são suficientes para garantir a identidade, potência, pureza e qualidade do produto. A documentação da NDA deve abranger todo o ciclo de desenvolvimento do medicamento, desde os estudos em animais até os ensaios clínicos em humanos, incluindo a composição da formulação, os dados farmacocinéticos e os métodos de produção, processamento e embalagem (FDA, 2022; FDA, 2018a).

Para medicamentos que se enquadrem na revisão prioritária, à análise do processo de registro é realizada em até 6 meses, enquanto à revisão padrão leva até 10 meses para que sejam tomadas as decisões (FDA, 2022).

Caso a FDA detecte deficiências no processo de registro, podem ser solicitadas informações adicionais através de exigências técnicas, cujo termo utilizado em inglês é “Complete Response Letter” (CRL). A empresa solicitante deve responder a essas exigências de forma oportuna, visto que não há prazo fixo. Porém, caso a resposta não seja recebida dentro de um período considerado razoável, a FDA pode considerar a solicitação como retirada. Após o recebimento da resposta da empresa, a FDA classifica a resubmissão como Classe 1, que envolve alterações menores e a FDA se compromete a concluir a revisão em até 2 meses, ou Classe 2, que inclui modificações mais significativas e o prazo de revisão pode chegar a 6 meses (FDA, 2018b).

Caso a análise esteja concluída e a empresa tenha recebido a aprovação do registro, as informações sobre o medicamento e a designação, como nome do patrocinador, nome do medicamento, uso indicado e status, são disponibilizadas publicamente no banco de dados do FDA.

O registro de medicamentos aprovado pela FDA não possui validade determinada nem requer renovação periódica. A autorização de comercialização permanece ativa enquanto o fabricante seguir as obrigações regulatórias, como a atualização das listagens de produtos no sistema eletrônico da agência (eDRLS), envio de dados de segurança e comunicação de modificações relevantes. A não conformidade pode levar a sanções regulatórias. Já o registro das instalações de fabricação, por outro lado, deve ser renovado anualmente entre outubro e dezembro, independentemente do status do produto (MUNIZ, 2019; FDA, 2023).

Além das flexibilizações regulatórias estabelecidas pela ODA, medicamentos órfãos podem se qualificar para outros programas de aceleração, como:

- Via rápida (Fast Track) - acelera o desenvolvimento e a análise de medicamentos para doenças graves e atendem necessidades médicas não supridas. Para obter

a designação, o patrocinador deve apresentar um pedido com dados clínicos ou não clínicos que sustentem o potencial do medicamento (FDA, 2024a).

- Terapia inovadora (Breakthrough Therapy) - acelera o desenvolvimento e a revisão de medicamentos para doenças graves, quando há evidências clínicas preliminares que mostram benefício clínico substancial em relação às terapias já existentes (FDA, 2024a).
- Aprovação Acelerada (Accelerated Approval) - permite a aprovação antecipada de medicamentos para doenças graves, especialmente em casos de necessidade médica não atendida, agilizando o acesso de pacientes a novas terapias. A aprovação é baseada em desfechos substitutos ou intermediários (parâmetros que não medem diretamente o benefício clínico, mas são considerados razoavelmente prováveis de predizê-lo) (FDA, 2024a).
- Revisão Prioritária (Priority Review) - acelera a análise de medicamentos que oferecem melhorias significativas no tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças graves. Com essa designação, a FDA se compromete a revisar a aplicação em até seis meses, em comparação aos dez meses do processo padrão (FDA, 2024a).

#### **4.5.3 EMA**

O desenvolvimento e registro de medicamentos órfãos na União Europeia são estabelecidos principalmente pelo Regulamento (CE) nº 141/2000 de 16 de dezembro de 1999. Este regulamento define critérios, incentivos e o procedimento para designação de um medicamento como órfão, bem como orienta os trâmites regulatórios para a obtenção do registro de comercialização. A EMA considera medicamento órfão quando este se destina ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de doenças raras, ou quando não é economicamente viável desenvolvê-lo sem incentivos específicos devido à baixa demanda prevista (EMA, 2024a; UNIÃO EUROPEIA, 2000a).

Medicamentos com designação órfã recebem uma série de benefícios regulatórios. O principal deles é a exclusividade de mercado por 10 anos, impedindo que medicamentos similares sejam comercializados para a mesma indicação, exceto em situações específicas, como superioridade clínica comprovada. Outros incentivos incluem isenção de taxas para avaliação científica e para a solicitação de autorização de comercialização, acesso ao Procedimento Centralizado (obrigatório para órfãos), assistência científica gratuita (Scientific Advice), além de aconselhamento científico específico (Protocol Assistance), especialmente voltado para medicamentos órfãos (EMA, 2024b; UNIÃO EUROPEIA, 2000b).

Antes da solicitação de registro do medicamento, a empresa deve submeter a solicitação da designação órfã à EMA. A solicitação é analisada pelo Comitê de Medicamentos Órfãos (COMP), que avalia os critérios de elegibilidade dentro de um prazo médio de 90 dias. Após a designação, o desenvolvimento clínico pode seguir com orientação regulatória por meio do “Protocol Assistance”, que oferece suporte quanto à escolha de desfechos clínicos, desenho dos estudos, e abordagem estatística. Este suporte é particularmente útil em doenças raras, devido à escassez de pacientes (EMA, 2024b).

Após a realização de estudos clínicos que demonstrem a segurança e eficácia do medicamento, o pedido de registro deve ser feito por meio do Procedimento Centralizado, com a submissão do dossiê de registro no formato CTD. Após o aceite da submissão, a avaliação científica é conduzida pelo Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) (EMA, 2023; NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE, 2024).

O prazo médio para a avaliação do pedido de registro é de até 210 dias úteis, que podem ser interrompidos por "clock stops" caso a EMA solicite informações adicionais, ou seja, a análise do processo pela EMA é interrompida temporariamente para que a empresa possa elaborar e apresentar as respostas às informações solicitadas. Para medicamentos elegíveis à avaliação acelerada, ou seja, que sejam de grande interesse para a saúde pública, direcionados a uma condição para a qual não há opção de tratamento e que têm o potencial de atender

à necessidade médica não atendida, esse prazo é reduzido para 150 dias (EMA, 2024a).

O processo de avaliação pelo CHMP é realizado em duas fases principais, com a emissão de um relatório de avaliação inicial e um relatório final, culminando com a recomendação do CHMP. No caso de medicamentos órfãos, ainda é necessária a reavaliação para confirmar que continuam cumprindo os critérios de designação órfã, como parte do processo de registro (EMA, 2024a).

Após a recomendação do CHMP, a Comissão Europeia é responsável pela decisão final sobre a autorização de comercialização, que tem validade em todos os países da União Europeia e Espaço Econômico Europeu. O prazo para decisão da Comissão é de aproximadamente 67 dias após a emissão do parecer positivo do CHMP (MUNIZ, 2019; EMA, 2025).

Após a concessão do registro e autorização de comercialização, a exclusividade de mercado de 10 anos pode ser mantida se o medicamento continuar a atender aos critérios de designação órfã. É necessário solicitar a manutenção da designação órfã no momento da autorização de comercialização. Caso o medicamento não atenda mais aos critérios, a exclusividade de mercado pode ser revogada (NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE, 2024; EMA, 2025).

Os medicamentos órfãos aprovados pela EMA seguem as mesmas regras de renovação de autorização de comercialização que os demais medicamentos. Inicialmente, a autorização é válida por cinco anos. Após esse período, o titular deve solicitar a renovação, demonstrando que o perfil benefício-risco do medicamento permanece favorável. Uma vez renovada, a autorização torna-se válida por tempo indeterminado, salvo decisão contrária das autoridades reguladoras (UNIÃO EUROPEIA, 2004).

#### **4.6 Proposta de expansão do Projeto Orbis**

O Projeto Orbis, lançado em maio de 2019 pelo Oncology Center of Excellence da FDA, estabelece um modelo de colaboração internacional para a submissão e revisão simultânea de medicamentos oncológicos entre agências reguladoras parceiras. Essa iniciativa visa acelerar o acesso de pacientes a terapias inovadoras contra o câncer, especialmente em países onde os processos regulatórios podem causar atrasos significativos. Participam do projeto autoridades reguladoras da Austrália, Brasil, Canadá, Singapura, Suíça, Reino Unido e Israel. Embora cada país mantenha sua autonomia nas decisões regulatórias, o Projeto Orbis permite a harmonização de processos e a troca de informações, promovendo maior eficiência na avaliação de medicamentos oncológicos. Desde sua implementação, o projeto tem facilitado a aprovação de diversos tratamentos oncológicos em múltiplos países, beneficiando pacientes globalmente (HOTAKI et al., 2023; FDA, 2025c).

Esse projeto, liderado pelo FDA, foi aqui estudado como referência para aplicação em medicamentos órfãos. O presente estudo sugere que a extensão desse projeto para doenças raras pode acelerar ainda mais o acesso a terapias inovadoras e reduzir a duplicação de esforços entre agências, uma vez que a troca de informações regulatórias otimiza os processos e beneficia pacientes ao redor do mundo.

Diante da análise comparativa dos processos regulatórios para o registro de medicamentos órfãos na Anvisa, EMA e FDA, e considerando as especificidades que envolvem o desenvolvimento e a aprovação desses produtos, proponho como contribuição deste trabalho a expansão do Projeto Orbis para também abranger medicamentos órfãos não oncológicos, visto que o processo envolve revisão simultânea entre autoridades regulatórias internacionais, promovendo maior celeridade no acesso global a terapias inovadoras.

A proposta de estender essa estratégia colaborativa para medicamentos órfãos não oncológicos parte da premissa de que esses produtos, assim como os oncológicos, atendem a condições clínicas de alta complexidade, com opções

terapêuticas muitas vezes limitadas ou inexistentes. Além disso, enfrentam desafios semelhantes relacionados ao recrutamento de pacientes para estudos clínicos, alto custo de desenvolvimento e retorno financeiro incerto. A colaboração internacional para avaliação regulatória poderia ser um mecanismo eficiente para reduzir a duplicação de esforços, acelerar o tempo de análise e viabilizar o acesso mais rápido desses medicamentos à população, especialmente em países com capacidade técnica limitada para análise autônoma.

A inclusão de medicamentos órfãos não oncológicos no Projeto Orbis ou em um Projeto de extensão a ele, também permitiria a convergência de critérios científicos e regulatórios, facilitando o diálogo entre agências e a construção de decisões regulatórias mais robustas. Essa sinergia pode beneficiar diretamente os pacientes com doenças raras, reduzindo o tempo entre a submissão do pedido e a concessão da autorização de comercialização. Além disso, a adoção de procedimentos conjuntos pode estimular o desenvolvimento de novos produtos voltados a essas populações negligenciadas, ao oferecer maior previsibilidade e incentivo para as empresas farmacêuticas.

Para que essa proposta seja viável, seria necessário o engajamento das autoridades sanitárias que já participam do Projeto Orbis, bem como a definição de critérios específicos para medicamentos órfãos, respeitando as legislações nacionais e as particularidades epidemiológicas de cada país. Também seria essencial estabelecer fluxos de comunicação estruturados, medidas de proteção éticas e mecanismos para a confidencialidade de dados compartilhados entre os órgãos reguladores.

Em conclusão, a expansão do Projeto Orbis para medicamentos órfãos não oncológicos representa uma oportunidade estratégica para fomentar a cooperação regulatória internacional, reduzir desigualdades no acesso a tratamentos e garantir maior efetividade no enfrentamento das doenças raras. Essa proposta alinha-se ao princípio da equidade em saúde e à responsabilidade compartilhada entre países para garantir o acesso a terapias essenciais, sendo, portanto, uma recomendação viável e socialmente relevante a ser considerada pelas autoridades regulatórias.

## 5. CONCLUSÃO

O processo regulatório de medicamentos órfãos na ANVISA, EMA e FDA apresenta tanto similaridades quanto diferenças que refletem as prioridades de cada agência. Enquanto a ANVISA busca maior alinhamento com outras jurisdições para garantir um acesso mais rápido, o EMA e o FDA já oferecem incentivos financeiros e regulatórios robustos que atraem fabricantes para esses mercados.

A seguir, o **Quadro 1** apresenta uma comparação entre os processos regulatórios de cada agência aqui estudada.

**Quadro 1:** Comparação dos processos regulatórios para medicamentos órfãos nas agências ANVISA, FDA e EMA

FATOR COMPARATIVO	ANVISA	FDA	EMA
<b>Definição de Doenças Raras</b>	afetam até 65 pessoas a cada 100.000 indivíduos	afetam menos de 200.000 pessoas nos EUA	afetam não mais do que 5 em cada 10.000 pessoa
<b>Formato do dossiê</b>	ANVISA ou CTD	CTD	CTD
<b>Solicitação Prévia de Enquadramento</b>	Sim Reunião de pré-submissão	Sim Solicitação de designação órfã	Sim Solicitação de designação órfã
<b>Prazo legal para a avaliação de registro comum</b>	365 dias	300 dias	210 dias
<b>Prazo legal para a avaliação do registro prioritário</b>	120 dias	180 dias	150 dias
<b>Validade do Registro</b>	3 anos com termo de compromisso	Prazo indeterminado	5 anos iniciais
	5 anos após primeira renovação		Prazo indeterminado após renovação
	10 anos à partir da segunda renovação		

Iniciativas e facilidades	Termo de compromisso	Exclusividade de mercado por 7 anos	Exclusividade de mercado por 10 anos
	Anuênciia de ensaios clínicos sem a apresentação de parecer da CEP	Isenção de taxas regulatórias	Isenção de taxas para avaliação científica e solicitação de registro
	Isenção de testes de CQ no Brasil	Créditos fiscais de 50% das despesas com testes clínicos	Assistência científica gratuita e aconselhamento científico específico

Fonte: Elaboração própria

Dado ao que foi discutido ao longo deste trabalho e as informações apresentadas no **Quadro 1**, é perceptível que o cenário regulatório global caminha em direção à maior cooperação entre agências, o que promete agilizar o acesso a medicamentos essenciais para pacientes com doenças raras. Essa harmonização é fundamental para garantir que inovações farmacêuticas cheguem mais rapidamente a quem precisa, independentemente de barreiras regulatórias locais.

Embora existam diferenças estruturais e legais entre as agências reguladoras, é possível identificar uma convergência em seus objetivos, especialmente no estímulo à submissão simultânea e na adoção de mecanismos que priorizam a avaliação de medicamentos órfãos. A ANVISA, por meio da RDC nº 205/2017, alinha-se a essa perspectiva ao possibilitar a submissão do pedido de registro com dados ainda em desenvolvimento clínico, favorecendo o acesso precoce. No entanto, ao se comparar os modelos adotados pela ANVISA, EMA e FDA, nota-se que o Brasil ainda apresenta limitações significativas.

A FDA consolida-se como referência ao adotar políticas amplas de incentivo, como isenção de taxas, exclusividade de mercado e programas de suporte técnico contínuo. A EMA, por sua vez, fortalece seu modelo com uma abordagem centralizada e ferramentas de aconselhamento regulatório, além de um período de exclusividade estendido para produtos designados como órfãos. Já a ANVISA, embora avance em alguns aspectos, ainda carece de instrumentos que estimulem o

desenvolvimento e o registro de medicamentos órfãos no país, sobretudo no que diz respeito à previsibilidade regulatória, benefícios econômicos e institucionalização de suporte técnico durante o processo de submissão.

Diante disso, é possível afirmar que, entre as três agências analisadas, a ANVISA ainda enfrenta desafios significativos para se equiparar aos modelos regulatórios mais atualizados praticados por FDA e EMA no tratamento de doenças raras. A superação dessas lacunas passa pela adoção de incentivos mais robustos, pela ampliação da participação em iniciativas colaborativas e pela modernização contínua de seus processos regulatórios. Tais melhorias são fundamentais para que o Brasil se torne um ambiente mais favorável à inovação e, principalmente, para que os pacientes com doenças raras tenham acesso oportuno a tratamentos eficazes.

Ademais, a expansão do Projeto Orbis para medicamentos órfãos não oncológicos, discutido no presente trabalho, representa uma estratégia que contribuirá com a modernização da atuação da ANVISA, acelerando o acesso a terapias inovadoras e promovendo maior eficiência regulatória.

## 7. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Registro de novos medicamentos: saiba o que é preciso.* Brasília: Anvisa, 2018. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/registro-de-novos-medicamentos-saiba-o-que-e-preciso>> Acesso em: 16 fev. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). *Guia nº 24, de 14 de agosto de 2019 - Versão 1: Organização do Documento Técnico Comum para Registro de Medicamentos de Uso Humano.* 2019. Disponível em: <<https://pesquisa.anvisa.gov.br/upload/surveys/91575/files/Guia%20CTD.pdf>> Acesso em: 19 fev. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Anvisa é aprovada para Cooperação em Inspeção Farmacêutica – PIC/S.* Brasília, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-e-aprovada-para-cooperacao-em-inspecao-farmaceutica-2013-pic-s>> Acesso em: 13 fev. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Anvisa é reeleita como membro do Comitê Gestor do ICH.* Brasília, 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-e-reeleita-como-membro-do-comite-gestor-do-ich>> Acesso em: 13 fev. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 948, de 12 de dezembro de 2024.* Diário Oficial da União, Brasília, DF, ed. 242, seção 1, p. 123-127, 17 dez. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 16, de 1º de abril de 2014.* Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 2 abr. 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017.* Estabelece os critérios para priorização de análise de petições. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ed. 248, p. 304, 28 dez. 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017.* Dispõe sobre os procedimentos especiais para a concessão de registro sanitário de medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 29 dez. 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 497, de 20 de maio de 2021.* Dispõe sobre os critérios para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 21 mai. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022.* Estabelece os critérios e a documentação mínima necessária para a concessão de registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 29 set. 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 912, de 1º de fevereiro de 2024.* Dispõe sobre os prazos de validade e a documentação necessária para a manutenção da regularização de medicamentos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ed. 23, p. 45, 1 fev. 2024.

BRASIL. *Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976.* Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 24 set. 1976.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Institucional.* [S. I.], 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/institucional>> Acesso em: 14 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999.* Diário Oficial da União, Brasília, DF, 27 jan.

1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Dia Mundial e Dia Nacional das Doenças Raras*. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde (BVSMS), [s.d.]. Disponível em: <<https://bvsms.saude.gov.br/dia-mundial-e-dia-nacional-das-doencas-raras-ultimo-dia-do-mes-de-fevereiro/>> Acesso em: 27 set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Doenças raras*. Brasília, DF, 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras>> Acesso em: 27 set. 2024.

European Commission. *Rare diseases*. Public Health. Disponível em: <[https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/rare-diseases\\_pt](https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/rare-diseases_pt)> Acesso em: 28 set. 2024.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). *Human regulatory: Marketing authorisation*. London: EMA, 2023. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation>> Acesso em: 10 abr. 2025.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). *Obtaining an EU marketing authorisation, step-by-step*. Amsterdam: EMA, 2025. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/obtaining-eu-marketing-authorisation-step-step#assessment-of-the-application-13176>> Acesso em: 12 abr. 2025.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). *Orphan designation: Overview*. Amsterdam: EMA, 2024. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/orphan-designation-overview>> Acesso em: 30 mar. 2025.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). *The evaluation of medicines, step-by-step*. Amsterdam: EMA, 2024. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/evaluation-medicines-step-step>> Acesso em: 12 abr. 2025.

EUROPEAN UNION. *Agência Europeia de Medicamentos (EMA)*. [S. I.], 2025. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en>> Acesso em: 20 jan. 2025.

EURORDIS – European Organisation for Rare Diseases. *Eurordis portal*. [S.I.]: Eurordis, [s.d.]. Disponível em: <<https://www.eurordis.org/>>. acesso em: 10 out. 2024.

HOTAKI, Lauren T. et al. *Comparative expedited regulatory programs of U.S. Food & Drug Administration and Project Orbis partners*. Therapeutic Innovation & Regulatory Science, [S.I.], v. 57, p. 875–885, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43441-023-00522-4>. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s43441-023-00522-4>> Acesso em: 22 abr. 2025.

INTERFARMA – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. *Doenças raras: a urgência do acesso à saúde*. São Paulo, fev. 2018. Disponível Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/wp-content/uploads/2021/04/doencas-raras-a-urgencia-do-acesso-a-saude-interfarma.pdf>> Acesso em: 28 set. 2024.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). *About ICH*. [S. I.], 2025. Disponível em: <<https://www.ich.org/>> Acesso em: 13 fev. 2025.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). *M4(R4): Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Granularity Document*. 2022. Disponível em: <[https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/M4\\_R4\\_Granularity\\_Document.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/M4_R4_Granularity_Document.pdf)> Acesso em: 19 fev. 2025.

MISHRA, S.; VENKATESH, M. *Rare disease clinical trials in the European Union: navigating regulatory and clinical challenges*. Orphanet Journal of Rare Diseases, [S. I.], v. 19, n. 285, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03146-5>.

MUNIZ, Viviane Theodora. *Análise comparativa de aspectos regulatórios para registro de medicamentos órfãos nas agências ANVISA, FDA e EMA*. 2019. 187 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) - Instituto de Tecnologia em Fármacos / Farmanguinhos, Rio

de Janeiro, RJ, 2019.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE. *Regulatory Processes for Rare Disease Drugs in the United States and European Union: Flexibilities and Collaborative Opportunities*. Washington, DC: National Academies Press, 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK609384/>> Acesso em: 13 abr. 2025.

NORD – National Organization for Rare Disorders. *NORD portal*. [S.I.]: NORD, [s.d.]. Disponível em: <<https://rarediseases.org/>>. acesso em: 10 out. 2024.

ORPHANET. *Orphanet portal*. [S.I.]: Orphanet, [s.d.]Disponível em: <<https://www.orpha.net/>>. acesso em: 10 out. 2024.

ROBERTS, Alexis-Danielle; WADHWA, Roopma. *Orphan drug approval laws*. [S.I.], 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572052/>>. Acesso em: 28 set. 2024.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *Development & Approval Process | Drugs*. Silver Spring, MD: FDA, [2022]. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs>> Acesso em: 05 abr. 2025.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *Electronic Drug Registration and Listing System (eDRLS)*. Silver Spring, MD: FDA, 2023. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/electronic-drug-registration-and-listing-system-edrls>> Acesso em: 18 abr. 2025.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review*. Silver Spring, MD: FDA, 2024. Disponível em: <<https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>> Acesso em: 30 mar. 2025.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *FDA History*. [S. I.], 2024. Disponível em: <<https://www.fda.gov/about-fda/fda-history>> Acesso em: 10 jan. 2025

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *FDA Organization*. [S. I.], 2024. Disponível em: <<https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization>> Acesso em: 10 jan. 2025.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *FDA's Drug Review Process: Continued*. Silver Spring, MD: FDA, 2015. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/fdas-drug-review-process-continued>> Acesso em: 06 abr. 2025.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *Investigational New Drug (IND) Application*. Silver Spring: FDA, 2024. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application#Introduction>> Acesso em: 10 mar. 2025.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *Medical products for rare diseases and conditions*. FDA, 2025. Disponível em: <<https://www.fda.gov/industry/medical-products-rare-diseases-and-conditions>> Acesso em: 15 mar. 2025.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *Orphan Drug Act – Relevant Excerpts*. Silver Spring, MD: FDA, 2025. Disponível em: <<https://www.fda.gov/industry/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products/orphan-drug-act-relevant-excerpts>> Acesso em: 10 mar. 2025.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *Priority Review*. Silver Spring, MD: FDA, 2018. Disponível em: <<https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review>> Acesso em: 10 abr. 2025.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *Project Orbis*. Silver Spring, MD: FDA, 2025. Disponível em: <<https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-orbis>> Acesso em: 22 abr. 2025.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *Rare diseases at FDA*. Silver Spring, MD: FDA, 2025. Disponível em:

<<https://www.fda.gov/patients/rare-diseases-fda>> Acesso em: 10 mar. 2025.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *SOPP 8401.2: Administrative Processing of BLA and NDA Supplements*. Silver Spring, MD: FDA, 2018.

UNIÃO EUROPEIA. *Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 1999, relativo aos medicamentos órfãos*. Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Bruxelas, L18, p. 1–5, 22 jan. 2000.

UNIÃO EUROPEIA. *Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004*, que estabelece procedimentos comunitários para a autorização e fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui a Agência Europeia de Medicamentos. Jornal Oficial da União Europeia, L 136, p. 1–33, 30 abr. 2004.

UNIÃO EUROPEIA. *Regulamento (CE) n.º 847/2000 da Comissão, de 27 de abril de 2000*, que estabelece disposições de aplicação dos critérios de designação de medicamentos órfãos. Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Bruxelas, L103, p. 5–8, 28 abr. 2000.

UNITED STATES. Congress. *Rare Diseases Act of 2002: H.R.4013*. GovTrack, 2002. Disponível em: <<https://www.govtrack.us/congress/bills/107/hr4013/text>> Acesso em: 28 set. 2024.

14/05/2025

Leticia M Ribeiro

---

Data e assinatura da aluna

14/05/2025

José Am. Barreto

---

Data e assinatura do orientador