

# *Современные подходы к оценке эффективности и безопасности орфанных препаратов*

**Алдиярова Н. Т.**, д.м.н., вице-президент РОО «Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов»

**Макалкина Л.Г.**, к.м.н., PhD, доцент кафедры клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Астана»

«Актуальные вопросы в терапии орфанных заболеваний»

12 марта 2020, г. Нур-Султан

**Орфанные (редкие) заболевания** - редкие тяжелые болезни, угрожающие жизни человека или приводящие к инвалидности, частота которых не превышает **официально определенного уровня**

**Орфанный (редкий) лекарственный препарат** – лекарственный препарат, предназначенный для диагностики, этиопатогенетического или патогенетического лечения орфанных (редких) заболеваний, частота которых не превышает официально определенного уровня в Республике Казахстан

(Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 18 сентября 2009 года № 193-IV с изменениями и дополнениями)

**59 орфанных заболеваний** согласно Приказа МЗ РК от 22 мая 2015 года № 370 "Об утверждении Перечня орфанных (редких) заболеваний» с изменениями и дополнениями от 27.02. 2018 года № 79, 27.08.2019 № ДСМ-115, 27.02.2020 № ДСМ-13/2020

# Парадокс орфанных заболеваний

«Редкие заболевания редки, но больные  
редкими заболеваниями являются  
многочисленными»

(Европейский реестр клинических исследований (EUDRACT-R)).

# Статистические данные

**400 000 000 страдают орфанными заболеваниями в мире (больше чем СПИДом и раком)**

**Более 7000 (до 10000) видов орфанных заболеваний**

**80% орфанных заболеваний имеют генетическую природу**

**95% орфанных заболеваний не имеют лечения**

**3 из 10 детей, имеющих орфанные заболевания, не доживают до своего 5-летия**

**50% орфанных заболеваний не имеют фонда или группы поддержки исследований**

**50% пациентов с редкими заболеваниями - это дети**

**4,8 года - среднее время для постановки диагноза пациентам, страдающим орфанным заболеванием**

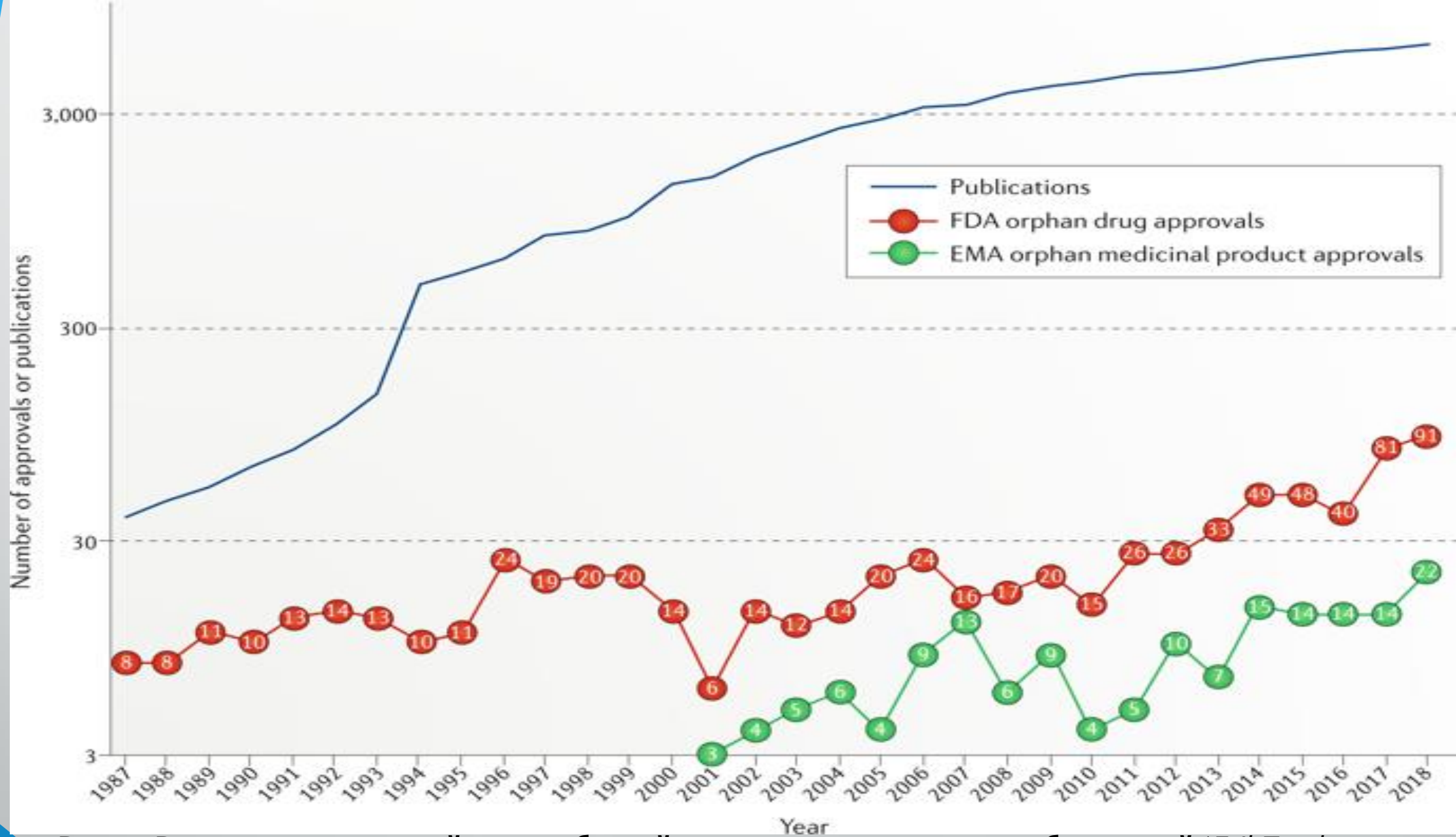


Рис. 1. Разрыв между наукой и разработкой метода лечения редких заболеваний (Erik Tambuyzer (2020) Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead

**a Characteristics of therapeutic modalities**

Modality	Cause of disease at the protein level		Molecular target			Protein target localization			Delivery		
	Reduction or loss of function	Excessive or detrimental function	DNA	RNA	Protein	Extracellular	Plasma membrane	Intracellular	Oral	Injection	Inhaled
Small molecule	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Protein replacement	○				○	○		○		○	
Antibody		●			●	●	●			●	
Oligonucleotide therapy	○	○		○		○	○	○		○	
Cell and gene therapy*	●		●			●	●	●		●	

**b Approvals by therapeutic modality**

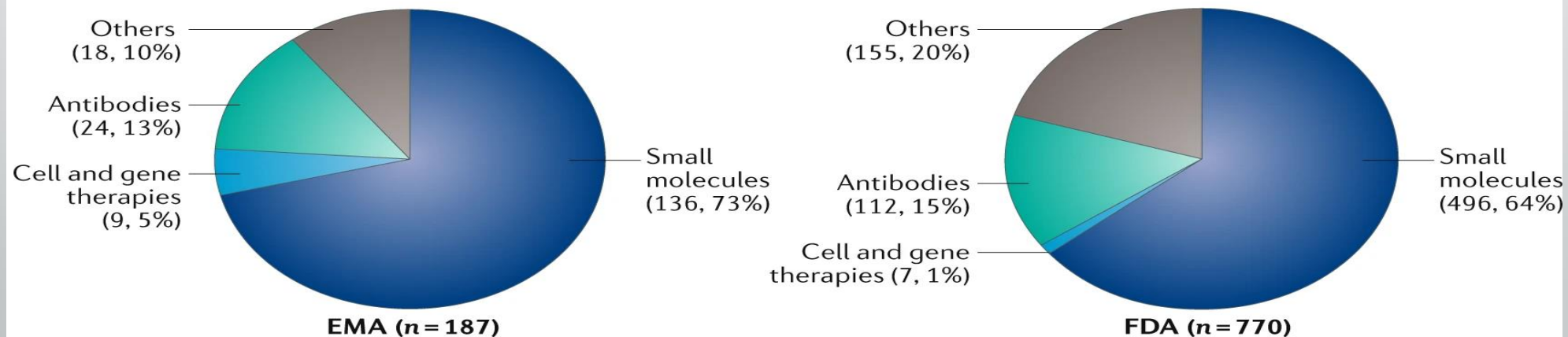
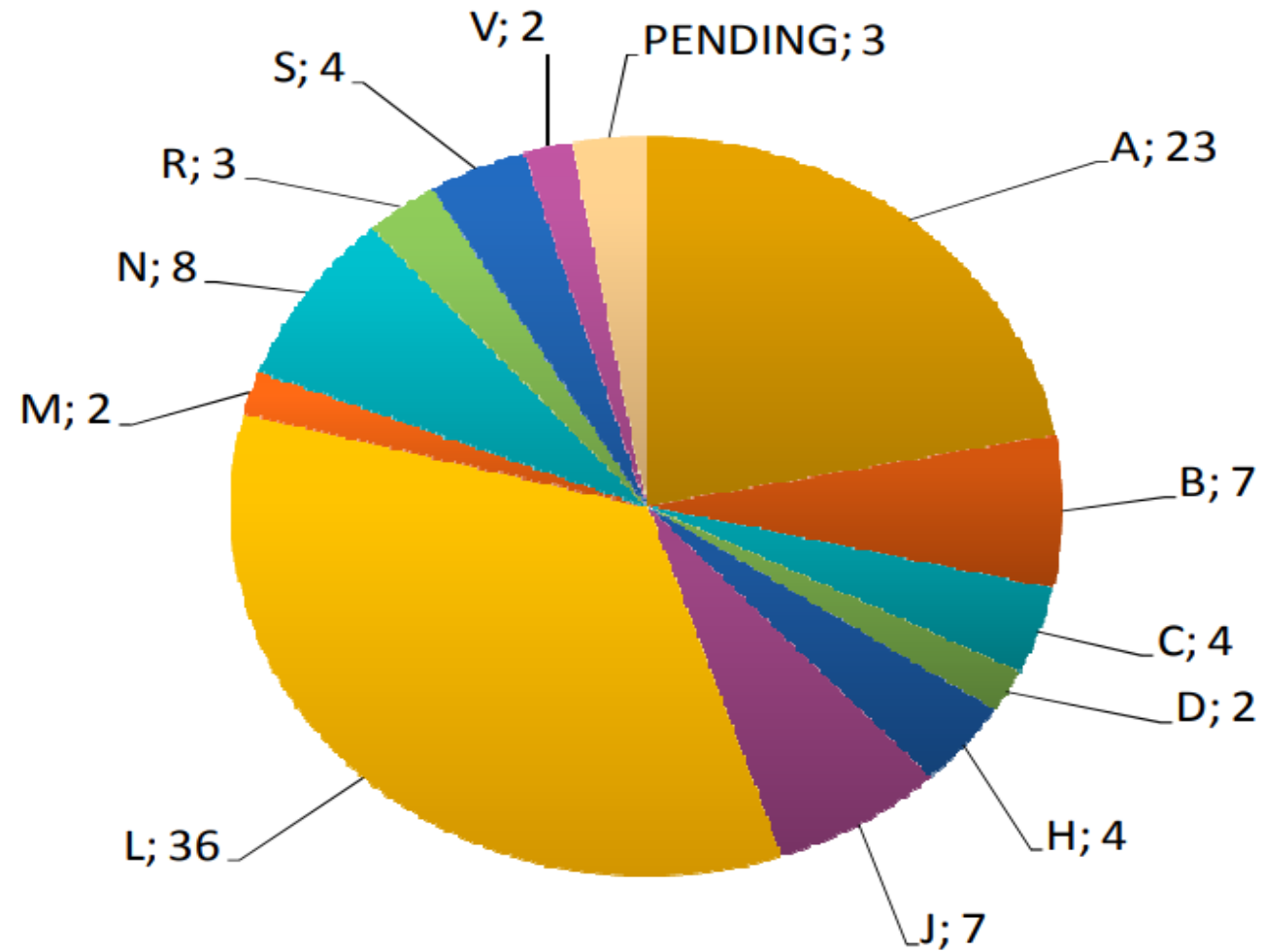


Рис. 2: Терапевтические условия: характеристики и данные нормативного одобрения. (Erik Tambuyzer (2020) Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead

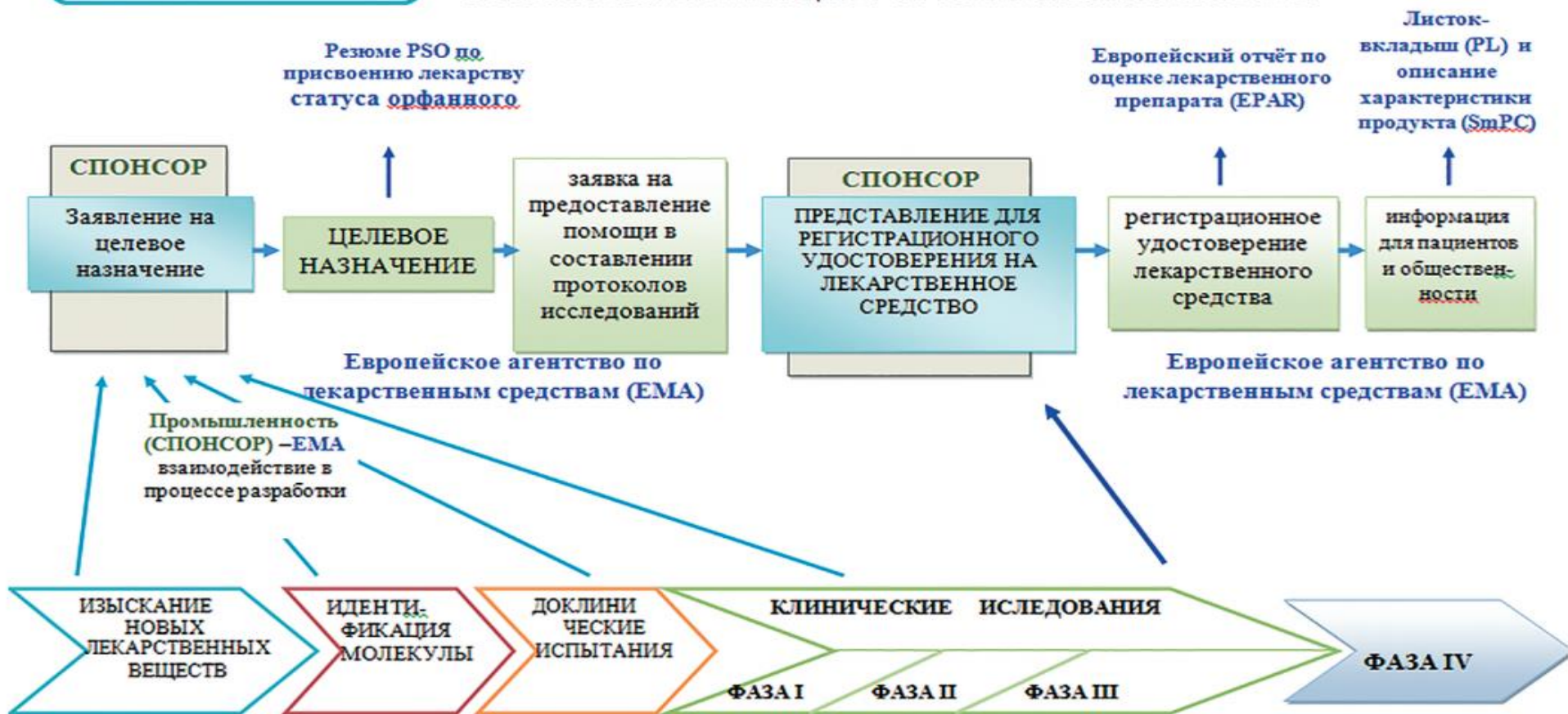
## Number of orphan medicinal products in Europe with European orphan designation and European market authorisation by ATC category





Регуляторный процесс в Европейском союзе (ЕС)

РЕГУЛЯТОРНЫЙ ПРОЦЕСС ОРФАННЫХ ЛЕКАРСТВ В ЕС





# Статус «орфанного препарата» может быть признан в следующих случаях:

- спонсор подает заявку на регистрацию орфанного препарата при условии, что для лечения редкого заболевания **отсутствует препарат** (или другой метод лечения);
- спонсор подает заявку для утверждения препарата в качестве орфанного **по новому показанию**, несмотря на то, что препарат уже утвержден в качестве орфанного по другому показанию;
- спонсор подает заявку на регистрацию нового орфанного препарата (при наличии имеющегося орфанного препарата) по тому же самому показанию при этом он должен представить доказательства **«терапевтического превосходства»** нового препарата, в сравнении с ранее утвержденным

Дата утверждения	09/01/2017
NDA / BLA	BLA 761060
спонсор	Wyeth Pharmaceuticals, Inc., компания Pfizer
ЛС	<b>Милотарг</b> (гемтузумаб озогамицин)
Заболевание	Лечение острого миелоидного лейкоза
Показания	1.Лечение вновь диагностированного CD33-положительного острого миелоидного лейкоза у взрослых, и 2.Лечение рецидивирующего или рефрактерного CD33-положительного острого миелоидного лейкоза у взрослых и у детей в возрасте 2 лет и старше
Резюме результатов клинического превосходства	<p>Mylotarg (гемтузумаб озогамицин) получил ускоренное одобрение в 2000 году под NDA 21174 для лечения пациентов с CD33-положительным острым миелоидным лейкозом при первом рецидиве, которым 60 лет и старше, и которые не считаются кандидатами на другие цитотоксические методы химиотерапии. Исследования, проведенные после одобрения, выявили проблемы безопасности, включая вено-окклюзионные заболевания, миелосупрессию, инфузионные реакции и ранние случаи смерти. В результате FDA потребовало, чтобы Wyeth добровольно отозвал одобрение Mylotarg с рынка, и Wyeth выполнил.</p> <p>Новое одобрение для Mylotarg для более низкой дозы и режима дозирования, отличного от предыдущего одобрения. В перекрестном исследовании клинических исходов для пациентов с рецидивирующим или рефрактерным острым миелоидным лейкозом, получавших миотарг с одним агентом, по сравнению со схемами, использующими ранее утвержденный режим, пациенты, получавшие новый режим дозирования, имели меньшую раннюю смертность, меньшую гепатотоксичность, меньше вено-окклюзионных заболеваний, более быстрое восстановление уровня тромбоцитов и меньшее количество кровоизлияний.</p> <p>Таким образом, спонсор продемонстрировал, что <b>вновь утвержденный режим дозирования является более безопасным, чем ранее утвержденный, и, соответственно, клинически превосходит его в целях исключительного использования лекарственных средств для лечения редких заболеваний.</b></p>

Дата утверждения	06/29/2018
NDA / BLA	203255 / S-004
спонсор	Novartis Pharmaceuticals Corporation
ЛС	<b>Сигнифор ЛАР</b> (пасиреотид)
Заболевание	Лечение болезни Кушинга
Показание	Лечение пациентов с <b>болезнью Кушинга</b> , для которых операция на гипофизе не является вариантом или не была излечивающей.
Резюме результатов клинического превосходства	<p>Signifor (пасиреотид) ранее был одобрен в качестве препарата с немедленным высвобождением для лечения пациентов с болезнью Кушинга, для которых операция на гипофизе не является альтернативой или невозможна. Нет заметных различий в профилях безопасности и эффективности между препаратами немедленного высвобождения и препаратами длительного действия. Состав с немедленным высвобождением требует подкожных инъекций два раза в день. Signifor (pasireotide) пролонгированного действия (LAR) дозируется один раз в месяц путем внутримышечной (IM) инъекции.</p> <p><b>Режим дозирования LAR (один раз в месяц) обеспечивает преимущество по сравнению с режимом дозирования немедленного высвобождения (два раза в день) благодаря значительному сокращению инъекций в месяц.</b></p>

Дата утверждения	05/24/2018
NDA / BLA	210115
спонсор	Астеллас Фарма Глобал Девелопмент, Инк
ЛС	<b>Prograf</b> (такролимус в гранулах для орального применения)
Заболевание	Предотвращение отторжения при пересадке почек, печени или сердца у детей
Одобрённые показания	Профилактика отторжения органов у пациентов, получающих аллогенную пересадку почки, пересадку печени и пересадку сердца в сочетании с другими иммунодепрессантами.
Резюме результатов клинического превосходства	<p>Такролимус был ранее одобрен для использования в <b>капсулах и инъекционных лекарственных формах</b>. Педиатрические пациенты, которые не могли проглотить капсулы, получали жидкие препараты такролимуса для перорального введения, которые не подвергались оценке качества продукта или клиническим испытаниям и были связаны с серьезными рисками из-за ошибок в рецептуре. Поскольку гранулы такролимуса для пероральной суспензии обеспечивали дозирование, соответствующее возрасту педиатрических пациентов и позволяли избежать серьезных рисков, связанных с ошибочным дозированием такролимуса, чем капсулы, были рекомендованы для исключительного использования препаратов-сирот в педиатрической популяции.</p> <p>Инъекция такролимуса содержит <b>касторовое масло</b> в качестве неактивного ингредиента, который подвергает пациентов серьезному риску анафилаксии.</p> <p><b>Поскольку гранулы такролимуса для пероральной суспензии не содержат касторового масла, которое подвергает пациентов риску анафилаксии, оно обеспечивает большую безопасность, чем инъекция такролимуса.</b></p>

Дата утверждения	03/15/2018
NDA / BLA	BLA 125350 / S-641
спонсор	CSL Беринг
ЛС	<b>Hizentra</b> (иммунный глобулин, подкожный (для человека), 20% жидкость)
Заболевание	Лечение хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP)
Одобрённые показания	Показан для лечения взрослых пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (CIDP) в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидивов нервно-мышечной нетрудоспособности и нарушений
Резюме результатов клинического превосходства	Имуноглобулин (человеческий) ранее был одобрен для внутривенного (IGIV) состава для того же применения, что и Hizentra (иммуноглобулин подкожный (человеческий), 20% жидкий). Значительная часть пациентов с CIDP, получающих IGIV, нуждается в центральном венозном устройстве доступа (CVAD), которое связано с повышенным риском тромбозных осложнений и инфекций, связанных с доступом. Эти риски могут быть серьезными и / или опасными для жизни, и риски носят долгосрочный характер, поскольку CIDP является хроническим заболеванием. <b>Данные показали, что у пациентов, получавших Hizentra подкожно, было меньше таких нежелательных явлений, чем у пациентов, получавших IGIV через CVAD.</b> Таким образом, Hizentra обеспечивает большую безопасность, чем ранее одобренная формула иммуноглобулина IGIV для CIDP, в качестве поддерживающей терапии для целей исключительного использования лекарственных средств для лечения редких заболеваний.

Дата утверждения	01/10/2020
NDA / BLA	NDA 211635
спонсор	Neurelis Pharmaceuticals, Inc.
ЛС	<b>Valtoco</b> (назальный спрей диазепам)
Заболевание	Управление острыми повторными припадками
Одобренные показания	Показан для лечения острых перемежающихся, стереотипных эпизодов частой судорожной активности (например, судорожных скоплений, острых повторных приступов), которые отличаются от обычного паттерна судорог у пациентов с эпилепсией в возрасте 6 лет и старше.
Резюме результатов клинического превосходства	Диазепам ранее был одобрен в качестве геля, который вводится <b>ректально</b> для того же применения, что и Valtoco (т.е. острые повторяющиеся припадки). Интраназальный путь введения Valtoco обеспечивает значительный вклад в лечение пациентов по сравнению с ректальным путем введения, обеспечивая значительно улучшенную простоту использования. Ректальное введение по своей природе является инвазивным для пациента и его трудно вводить, тогда как пациенту по сути более удобно получать препарат интраназально, чем ректально. В связи с тем, <b>что данный препарат следует вводить, как правило, в середине приступа, по своей природе легче вводить препарат пациенту интраназально, чем ректально.</b>



Лекарственные препараты, для лечения орфанных заболеваний, могут быть зарегистрированы при недостаточности данных результатов доклинических и клинических исследований в следующих случаях:

- если уровень научных знаний на момент подачи заявки на регистрацию не позволяет собрать более полную информацию;
- если получение более полных данных противоречит общепринятым принципам медицинской этики.

# Преимущества орфанного статуса

- Снижение **пошлин** или **бесплатная** регистрация
- снижение **налогов** на сумму равную 50% затрат на исследования -частичная компенсация государством затрат на разработку и проведение клинических исследований
- Помощь **регуляторных органов** в разработке программы исследования, получение письменных рекомендаций от регуляторного органа по проведению доклинических и клинических исследований, разработке протокола исследования для ускорения процедуры регистрации лекарственного препарата
- Регистрация на основании **неполных** клинических данных
- Предоставление продленных **эсклюзивных** прав на продажу препарата по данным показаниям в течение определенного периода времени (7-10 лет)
- **Ускоренная** процедура по рассмотрению регистрационных документов



# NIH Public Access

## Author Manuscript

*Ann Neurol.* Author manuscript; available in PMC 2013 September 27.

Published in final edited form as:

*Ann Neurol.* 2009 August ; 66(2): 184–190. doi:10.1002/ana.21676.

## Pivotal Studies of Orphan Drugs Approved for Neurological Diseases

Jun Mitsumoto, MPH<sup>1</sup>, E. Ray Dorsey, MD, MBA<sup>2</sup>, Christopher A. Beck, PhD<sup>3</sup>, Karl Kiebertz, MD<sup>2</sup>, and Robert C. Griggs, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York

Проанализировано 33 клинических исследования 19 орфанных препаратов.

В 33% случаев клинические исследования были проведены без препарата сравнения или плацебо,

в 27% случаев исследования не носили характер двойных и слепых

в 12% случаев исследования были нерандомизированными

**Objective**—To identify design elements of clinical trials leading to US Food and Drug Administration approval of drugs for neurological diseases with and without orphan indications.

**Methods**—We used publicly available information to identify approvals for drugs for neurological diseases with an orphan indication (n = 19) and compared them with recent approvals for drugs for neurological diseases without an orphan indication (n = 20). We identified “pivotal trials” from drug labels and drug approval packages, and assessed them on four elements of clinical trial design: control, blinding, randomization, and size.

**Results**—All drugs for neurological diseases (100%) approved without an orphan indication included at least two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. In comparison, 32% of drugs with an orphan indication had at least two such trials ( $p < 0.001$ ) and 74% had at least one ( $p = 0.02$ ). Thirty-three pivotal trials were conducted for the 19 drugs approved with an orphan indication. Of the 33 trials, 11 (33%) did not use a placebo control, 9 (27%) were not double blind, and 4 (12%) were not randomized. Drugs approved without an orphan indication had more pivotal

	Disorders for which drug is indicated	Marketing authorisation date	Studies done in indicated disorder (number of participants)
Agalsidase beta	Fabry's disease	May, 2001	Phase I/II (15); phase III pivotal, randomised, double blind, placebo-controlled multicentre (58); phase III open-label extension (58)
Agalsidase alfa	Fabry's disease	May, 2001	Phase I and II (106)
Imatinib mesilate	CML, CLL, GIST, dermatofibrosarcoma protuberans (see SPC for full list)	August, 2001	CML: phase I (149); CML: phase II (1027); GIST: phase II (147); DFSP: phase II (12)
Arsenic trioxide	Relapsed or refractory acute promyelocytic leukaemia	March, 2002	Phase II/III (52)
Bosentan	Pulmonary arterial hypertension, systemic sclerosis	May, 2002	Phase II and III (174)
Pegvisomant	Acromegaly with incomplete response to surgery, radiotherapy, and somatostatin analogues	November, 2002	Phase II and phase III (161)
Miglustat	Type 1 Gaucher's disease in patients for whom enzyme replacement is unsuitable	November, 2002	Phase I/II pivotal (28); pharmacokinetic studies (82); non-comparative study (18); open comparative study (36)
Carglumic acid	Hyperammonaemia due to N-acetyl glutamate synthase deficiency	January, 2003	Pharmacokinetic (12); retrospective patient data (20)
Laronidase	Mucopolysaccharidosis I ( $\alpha$ -L-iduronidase deficiency)	June, 2003	Phase I/II (10); phase III (45)
Iloprost	Primary pulmonary hypertension	September, 2003	Phase II (76); phase III (203)
Celecoxib	Familial adenomatous polyposis	October, 2003	Phase II (83)
Porfimer sodium	High-grade dysplasia with Barrett's oesophagus	March, 2004	Phase II (48); phase III (208); uncontrolled studies (86)
Mitotane	Advanced adrenal cortical carcinoma	April, 2004	No new studies; fully Bibliographic application
Ibuprofen	Patent ductus arteriosus in preterm neonates	July, 2004	Dose range study (43); phase II/III (131)
Zinc acetate	Wilson's disease	October, 2004	Dose-response (60); open-label, uncontrolled (148); bibliographic (140)
Anagrelide	At-risk essential thrombocythaemia	November, 2004	Uncontrolled and compassionate use (1446 patients assessable for efficacy)
Nitisinone	Hereditary tyrosinaemia type 1	February, 2005	Compassionate use (212)
Ziconotide	Severe, chronic pain in patients who need intrathecal analgesia	February, 2005	Phase II (224); phase II/III (1001); phase III (800)
Sildenafil	Pulmonary arterial hypertension	October, 2005	Phase III (277)
Sodium oxybate	Cataplexy in adults with narcolepsy	October, 2005	Phase II (45); phase III (192)

(Continues on next page)

(Brendan M Buckley Clinical trials of orphan medicines, Lancet, 2008)

# Новая методология исследований - регистры пациентов

- Изучение «типичной практики» или «реального мира»
- Требуется простота, автоматизации и стандартизации процессов: участники исследования — врачи и больные
- При редких болезнях могут занимать большое время для накопления сведений
- Быть международными (особенно при редких болезнях), всегда - многоцентровые
- Могут давать неожиданные результаты, противоречащие сложившимся стереотипам
- Должны иметь экономическую составляющую

# Место регистров в клинической практике

- **Клинические регистры пациентов** - это организованная система, использующая методы **наблюдательных** исследований для сбора и анализа унифицированных данных о группе пациентов, объединенных определенным заболеванием, нарушением, болезненным состоянием или подвергшихся определенному воздействию, которая решает научные и клинические задачи практического здравоохранения.
- Клинические регистры и наблюдательные программы создаются совместно с медицинским сообществом в **научно-практических целях**



# Клинические регистры пациентов и наблюдательные программы позволяют решать следующие задачи:

- получать достоверную информацию о ведении пациентов в **рутинной** клинической практике
- выстраивать **маршрутизацию** пациентов
- определять **соответствие** рутинной практики лечения принятым протоколам и стандартам ведения больных
- производить **оценку качества** проводимой диагностики и лечения и расчеты затраченных **денежных средств** на оказание медицинских услуг
- осуществлять **мониторинг и контроль** за эпидемиологическими показателями заболеваний
- определять **потребность** в специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи
- определять потребность пациентов в дорогостоящих лекарственных препаратах
- улучшать **исходы заболевания**
- помогают построению системы **фармаконадзора** и контролю рисков дискредитации препарата
- могут включать в себя блок **Patient Reported Outcomes**, выявляющий субъективную оценку пациентами качества жизни, дающий возможность дальнейшего построения программ повышения комплаентности терапии и других программ поддержки пациентов

*В рамках ведения клинических регистров пациентов и наблюдательных программ могут проводиться **эпидемиологические исследования**, которые могут быть основой для **планирования** диагностических и лечебных мероприятий, **лекарственного обеспечения**, а также **медико-экономической оценки** заболеваний.*

*Эпидемиологические исследования позволяют получить следующие **статистические данные**:*

- **реальный уровень распространенности** заболевания
- **географическое** распределение заболевания
- **социально-демографическое и этническое** распределение заболевания
- **этиологию** (причинные факторы, факторы риска): частота распространения факторов риска, возбудителей заболевания, триггерных факторов
- частота назначения различных **схем терапии**

*1- Distribution of registries by country*

COUNTRY	REGIONAL	NATIONAL	EUROPEAN	GLOBAL	TOTAL
AT - Austria	6	27	4	1	38
BE - Belgium	2	14	2	2	20
BG - Bulgaria	0	8	0	0	8
CH - Switzerland*	1	13	2	4	20
CY - Cyprus	0	2	0	0	2
CZ - Czech Republic	0	5	0	0	5
DE - Germany	13	94	18	24	149
DK - Denmark	1	4	0	0	5
EE - Estonia	0	3	0	0	3
ES - Spain	12	45	3	0	60
FI - Finland	0	7	0	0	7
FR - France	19	103	11	6	143
GR - Greece	0	3	0	0	3
HR - Croatia	0	2	0	0	2
HU - Hungary	0	6	0	0	6
IE - Ireland	3	13	0	1	17
IL - Israel*	0	2	0	0	2
IS - Iceland*	0	2	0	0	2
IT - Italy	13	60	4	6	83
LT - Lithuania	0	1	0	0	1
LU - Luxembourg	0	1	0	0	1
LV - Latvia	0	1	0	0	1
MK - Republic of Macedonia*	0	1	0	0	1
MT - Malta	0	2	0	0	2
NL - Netherlands	1	16	5	10	32
NO - Norway*	0	4	3	0	7
PL - Poland	3	7	0	0	10
PT - Portugal	5	11	0	0	16
RO - Romania	0	2	0	0	2
RS - Serbia*	0	4	0	0	4
SE - Sweden	0	14	0	3	17
SI - Slovenia	0	2	0	0	2
SK - Slovakia	0	2	0	0	2
TR - Turkey*	0	5	0	0	5
UA - Ukraine*	0	1	0	0	1
UK - United Kingdom	1	48	13	12	74
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>	<b>535</b>	<b>69</b>	<b>69</b>	<b>753</b>

# Проблемы, связанные с орфанными заболеваниями

- Не существует общепринятых (во всем мире или в ЕС) **определений** редких заболеваний
- Проблемы с **диагностикой** орфанных заболеваний
- Недостаточное количество **Национальных регистров** пациентов, страдающих орфанными заболеваниями
- По большинству редких заболеваний **нет стандартов** лечения
- Высокая **стоимость** орфанных препаратов
- Отсутствие **ценовой политики** государства
- Небольшой **объем** государственных закупок орфанных препаратов, повышающий их цену
- Низкая **коммерческая** привлекательность орфанных лекарств для разработчиков
- Отсутствие **конкуренции** производителей орфанных лекарственных препаратов

# Заключение

I. Необходимо создание **Национального регистра** пациентов с орфанными заболеваниями

II. Необходимо создание **Национальной программы мониторинга эффективности и безопасности орфанных препаратов** (координирующий орган):


- отдельная регистрация карт-сообщений при применении орфанных препаратов для учета побочных действий и нежелательных явлений
- инициация и контроль проведения регистровых (постмаркетинговых) клинических исследований для контроля эффективности и безопасности применения орфанных препаратов

III. Взаимодействие и сотрудничество с **международными организациями** по орфанным заболеваниям

# Полезные ресурсы:

- Drug repurposing hub: <https://clue.io/repurposing> e-Rare.
- e-Rare-3 call for proposals 2016: [www.erare.eu/joint-call/e-rare-3-call-proposals-2016-jtc-2016-clinicalresearch-new-therapeutic-uses-already-o](http://www.erare.eu/joint-call/e-rare-3-call-proposals-2016-jtc-2016-clinicalresearch-new-therapeutic-uses-already-o)
- EURORDis Rare Diseases Europe: <https://www.eurordis.org> european Lead Factory: <https://www.europeanleadfactory.eu/>
- European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-orphan-medicinal-products-comp> european Medicines Agency.
- Orphan designation overview: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>
- European Medicines Agency. Rare diseases, orphan medicines. Getting the facts straight: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/rare-diseases-orphanmedicines-getting-facts-straight\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/rare-diseases-orphanmedicines-getting-facts-straight_en.pdf)
- FDA Rare Diseases Program: <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/rare-diseases-program> Genetic and Rare Diseases information Center of the US
- National institutes of Health: <https://rarediseases.info.nih.gov/>
- iRDiRC. Datamining and repurposing: <http://www.irdirc.org/activities/task-forces/data-miningrepurposing>
- Mondo disease ontology: <https://mondo.monarchinitiative.org/>
- National institutes of Health Bridging interventional Development Gaps Program: <https://ncats.nih.gov/bridgs>
- National institutes of Health Drug Record. Livertox: enzyme replacement therapy: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548796/>
- NORD: <https://rarediseases.org/>
- Orphanet, an online database of rare diseases and orphan drugs: <http://www.orpha.net>
- Rare Diseases Registry (RaDaR) Program: <https://rarediseases.info.nih.gov/radar>





Назарларыңызға  
рақмет!

Благодарим  
за внимание!

Thank you for your  
attention!