

## NHỮNG XU HƯỚNG VÀ CÁC VẤN ĐỀ TRONG PHÁT TRIỂN THUỐC MÒ CÔI

Nguyễn Ngọc Lê<sup>22</sup>

**Tóm tắt:** Nghiên cứu về các bệnh hiếm gặp đã góp phần quan trọng vào công tác chăm sóc và bảo vệ sức khỏe cho con người. Tuy nhiên, việc sản xuất thuốc điều trị những căn bệnh hiếm gặp thường bị ngành dược không quan tâm vì số lượng ít và không mang lại lợi nhuận. Luật Thuốc mồ côi (1983) ra đời đã tạo động lực thúc đẩy phát triển cho ngành dược phẩm và đáp ứng nhu cầu điều trị các bệnh hiếm gặp. Quy trình phát triển các thuốc này không khác gì các bệnh thông thường nhưng có một số khía cạnh có thể không khả thi đối với các bệnh hiếm gặp. Cơ quan phê duyệt phải thực hiện đánh giá khoa học linh hoạt và phù hợp ở các giai đoạn phát triển thuốc mồ côi khác nhau. Sự đặc thù của tính độc quyền và các ưu đãi của chính phủ đã thúc đẩy ngành công nghiệp dược phẩm thuốc mồ côi phát triển mặc dù quy mô thị trường còn nhỏ. Hiện tại đã có nhiều loại thuốc ban đầu là thuốc mồ côi nhưng sau đó đã trở thành mặt hàng chiến lược và đem lại siêu lợi nhuận. Thị trường thuốc mồ côi được đã đạt khoảng 178 tỷ USD vào năm 2020, đồng thời việc nghiên cứu và phát triển những trường hợp bệnh hiếm trong tương lai sẽ trở nên đầy hứa hẹn và thu lợi nhuận rất đáng kể.

**Từ khóa:** thuốc mồ côi, bệnh hiếm, xu hướng phát triển.

**Keywords:** orphan drug, rare disease, development trends.

**Abstract:** Research on rare diseases has made an important contribution to the care and protection of human health. However, the production of drugs to treat rare diseases is often ignored by the pharmaceutical industry because of the small quantity and unprofitable. The Orphan Medicine Law (1983) was born, creating a driving force to promote the development of the pharmaceutical industry and meet the needs of treating rare diseases. The process for developing these drugs is no different for common diseases, but there are some aspects that may not be feasible for rare diseases. Approving bodies must perform a flexible and appropriate scientific assessment at different stages of orphan drug development. The peculiarity of monopoly and government incentives have spurred the orphan drug pharmaceutical industry to grow despite the small market size. There are now many drugs that were originally orphan drugs but have since become strategic and super-profitable commodities. The market for orphan drugs is already about 178 billion USD in 2020, and the future research and development of rare disease cases will become very promising and profitable.

---

<sup>22</sup> Thạc sĩ -Khoa Dược, trường Đại học Nam Cần Thơ, email: nnle@nct.edu.vn

## **Giới thiệu**

Thuật ngữ “mồ côi” có nguồn gốc từ từ “Orphanos” trong tiếng Hy Lạp, dùng để chỉ một đứa trẻ thiếu vắng sự chăm sóc của cha mẹ. Các bệnh hiếm gặp là một nhóm các rối loạn ảnh hưởng đến rất ít người nên việc phát triển thuốc cho những bệnh hiếm gặp thường được xem là không có lợi và bị các công ty dược phẩm bỏ qua khi nghiên cứu [1]. Do đó, các thuốc này được xem như là thuốc mồ côi vì không có công ty dược phẩm nào sẵn sàng nhận trách nhiệm này [2].

## **Định nghĩa**

Năm 1983, Luật Thuốc mồ côi (Orphan Drug Act - ODA) đã ra đời và đã chính thức cấp phép thuốc mồ côi cho diaziquone và hemin [3]. Đạo luật này định nghĩa các bệnh mồ côi là “Bất kỳ bệnh hoặc tình trạng có:

(a) Ảnh hưởng đến ít hơn 200.000 người ở Hoa Kỳ;

(b) Ảnh hưởng đến hơn 200.000 người ở Hoa Kỳ nhưng không có một loại thuốc trị bệnh” [4].

Tương tự ở các quốc gia khác nhau, các bệnh hiếm gặp được xác định theo tiêu chí phổ biến nếu nó ảnh hưởng ít hơn 5 trên 10.000 người ở Liên minh Châu Âu; hoặc dưới 50.000 người ở Nhật Bản; hoặc dưới 2.000 người ở Úc. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) cũng định nghĩa các bệnh hiếm gặp là tất cả các tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến 0,65 - 1 trong số 1.000 dân [5, 6].

Hiện nay có khoảng 6.000 bệnh đã được xếp vào nhóm này, bao gồm từ hội chứng Aagenaes đặc trưng bởi ung thư hạch bạch huyết với nhiễm mỡ trong gan đến bệnh Zuska đặc trưng bởi lỗ rò tuyến lệ của vú. Các bệnh này không có điểm chung nào ngoài một điểm là chúng rất hiếm [7].

## **Lịch sử và quy định**

Trước những năm 1980, bệnh nhân mắc các bệnh hiếm gặp rất hạn chế được tiếp cận với các liệu pháp điều trị hợp lý, chỉ có ba loại thuốc được phê duyệt cho các bệnh hiếm gặp là calcitriol (1978) cho hạ calci máu trong lọc máu, metoclopramide (1979) cho bệnh liệt dạ dày và alprostadil (1981) đối với dị tật tim bẩm sinh ở trẻ sơ sinh [8].

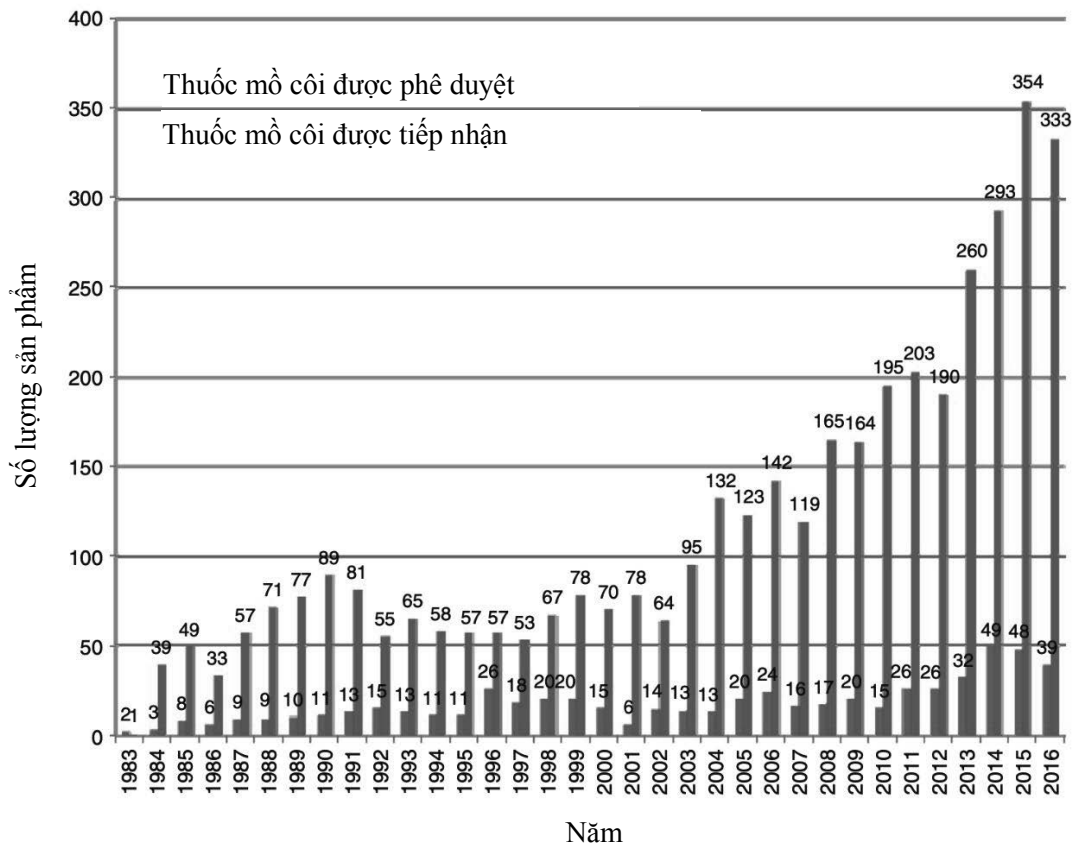
Đầu những năm 1980, một số tổ chức về bệnh hiếm gặp ở Hoa Kỳ đã nâng cao nhận thức của cộng đồng và nêu ra nhu cầu y tế rất lớn chưa được đáp ứng cho những bệnh nhân này. Điều này đã buộc Quốc hội Hoa Kỳ phải xây dựng luật Thuốc mồ côi - Orphan Drug Act (ODA) năm 1983, được ký bởi Tổng thống Ronald Reagan và ban hành đầu tiên trên thế giới. Mục tiêu chính của luật này là khuyến khích ngành công nghiệp dược phẩm và cung cấp thêm các động lực cho việc phát triển thuốc chữa các bệnh hiếm gặp như ở bảng 2 [9].

**Bảng 2.** Liệt kê các khuyến khích và hỗ trợ khác nhau được cung cấp cho các nhà sản xuất thuốc theo ODA [10, 11]

Nội dung hỗ trợ	Mức hỗ trợ
Tín dụng thuế	Giảm một nửa thuế cho số tiền nghiên cứu
Tính độc quyền	07 năm sau khi được phê duyệt
Phí nộp đơn đăng ký phê duyệt	Miễn phí
Điều tra lâm sàng giai đoạn 1	Hỗ trợ lên đến 200.000 USD/năm, tối đa 03 năm
Điều tra lâm sàng giai đoạn 2	Hỗ trợ lên đến 400.000 USD/năm, tối đa 04 năm
Thiết kế nghiên cứu	FDA hỗ trợ thiết kế nghiên cứu lâm sàng

Tại Hoa Kỳ, đơn đăng ký phê duyệt thuốc mỗ côi có thể được nộp bất kỳ lúc nào trước khi cấp phép lưu hành cho văn phòng phát triển sản phẩm thuốc mỗ côi của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA).

Kể từ năm 1983, FDA đã tiếp nhận 3.634 thuốc mỗ côi và phê duyệt 553 sản phẩm. Mặc dù số lượng tiếp nhận thuốc mỗ côi đã tăng lên, nhưng số lượng được chấp thuận còn tương đối ít. Nguyên nhân có thể là do sự chậm trễ trong việc xác định và tuyển dụng đủ người tham gia thử nghiệm lâm sàng [12].

**Hình 1:** Số lượng chỉ định và phê duyệt sản phẩm thuốc mỗ côi của FDA từ năm 1983 đến năm 2016 [24, 25].

Tại Châu Âu cũng đã đưa ra các tiêu chí cho việc chỉ định sản phẩm thuốc mỡ bôi và chỉ định các ưu đãi khác nhau dành cho nhà tài trợ để thúc đẩy phát triển thuốc cho các bệnh hiếm gặp. Mặc dù có sự khác biệt nhưng có hơn 90% đơn xin cấp phép ở cả Hoa Kỳ và Châu Âu [14].

Châu Âu đã có hơn 2.884 đơn xin cấp phép, trong đó có 137 thuốc mỡ bôi được cấp phép lưu hành [15]. Nhiều quốc gia Đông Nam Á như Singapore, Hàn Quốc và Đài Loan cũng đã đưa ra chính sách để thúc đẩy việc chăm sóc sức khỏe cho các bệnh nhân mắc các bệnh hiếm gặp, và các quốc gia khác như Trung Quốc, Philippines, Thái Lan và Ấn Độ đang xem xét xây dựng khung luật về thuốc mỡ bôi.

### **Mô hình chung để phát triển thuốc mỡ bôi**

Thuốc mỡ bôi được phát triển có thể được phân thành hai loại chính:

1. Các thực thể phân tử mới, bao gồm các loại thuốc được phát triển chủ yếu để chỉ định bệnh hiếm gặp;
2. Thuốc sử dụng lại, đề cập đến các loại thuốc đã được phê duyệt cho một tình trạng bệnh (phổ biến hoặc hiếm gặp) được sử dụng lại để điều trị một bệnh hiếm gặp [17].

Sự phát triển của một phân tử mới (thuốc mỡ bôi) thường bắt đầu từ việc xác định bệnh lý hiếm gặp cơ bản để chọn mục tiêu tiềm năng, sau đó là các thử nghiệm lâm sàng để chứng minh hiệu quả và tính an toàn của loại thuốc mỡ bôi được phát triển trên đối tượng bệnh nhân.

### **Quá trình khám phá thuốc mới**

Khi mục tiêu sinh học được xác định, việc tìm kiếm tác nhân điều trị bắt đầu. Tác nhân điều trị tiềm năng có thể ức chế chức năng có hại như ức chế *tyrosine kinase* trong bệnh bạch cầu mãn tính dòng tủy; hoặc phục hồi chức năng bị thiếu như liệu pháp thay thế enzyme cho bệnh Gaucher [18].

Việc phát triển một loại thuốc phân tử nhỏ thường bao gồm bốn bước như sau:

1. Hình thành một thư viện hợp chất lớn bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hóa học hữu cơ hiện đại (ví dụ: hóa học tổng hợp).
2. Phát triển của một phương pháp thử nghiệm cụ thể để nghiên cứu sự tương tác giữa mục tiêu sinh học và hợp chất thử nghiệm.
3. Sàng lọc các hợp chất để phát hiện ra các hợp chất tiềm năng (hợp chất khởi nguồn).
4. Tối ưu hóa công thức hóa học của các hợp chất tiềm năng để cải thiện điểm gắn kết với mục tiêu [19].

Nghiên cứu do Brian Druker và các cộng sự của ông thực hiện trong việc phát triển Gleevec để điều trị CML là ví dụ kinh điển về phát triển thuốc mỡ bôi, được mô tả trong hình 2 [20].



Nhìn chung, bản chất của các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện cho cả bệnh hiếm và bệnh thông thường là khá giống nhau về chi phí và cơ sở hạ tầng. Tuy nhiên sẽ có một vài điểm khác nhau đặc thù cho từng loại thuốc thử nghiệm được trình bày ở bảng 4 [21, 22].

**Bảng 4:** So sánh đặc điểm thử nghiệm lâm sàng của thuốc mồ côi và thuốc điều trị các bệnh phổ biến [21, 22].

<b>Đặc điểm thử nghiệm lâm sàng</b>	<b>Orphan drugs</b>	<b>Non-orphan drugs</b>
Cỡ mẫu	Nhỏ (n=96)	Lớn (n=290)
Ngẫu nhiên hóa	Khả năng thấp (30%)	Phổ biến hơn (80%)
Mù đôi	Ít phổ biến (4%)	Phổ biến hơn (33%)
Mục tiêu cuối	Đánh giá khả năng tiếp nhận của bệnh nhân	Đánh giá sự tiến triển của bệnh nhân
Dụng cụ so sánh	Không dùng trong 70% thử nghiệm	Có mặt trong 80% thử nghiệm
Tác dụng bất lợi nghiêm trọng	Cao hơn (48%)	Ít hơn (36%)
Thời gian trung bình thử nghiệm lâm sàng	Ngắn hơn (5 năm)	Dài hơn (6.9 năm)
Hiệu quả đánh giá đưa ra thị trường	Thực hiện trên 60% ca bệnh	Thực hiện trên 92% ca bệnh

### **Thay thế thuốc để phát triển thuốc mồ côi**

Thay thế các loại thuốc đã được phê duyệt được coi là một chiến lược quan trọng để đáp ứng mục tiêu phát triển thuốc hiệu quả và tiết kiệm chi phí cho các bệnh hiếm gặp. Tuy nhiên, tính hiệu quả và chi phí của các loại thuốc thay thế phụ thuộc vào mức độ rộng rãi mà các dữ liệu về thuốc đã được nghiên cứu trước đó, ví dụ như sildenafil các nghiên cứu trước đó đã giúp tiết kiệm đáng kể khi được sử dụng lại như một liệu pháp mới cho các bệnh hiếm gặp. Ngoài ra, việc tái sử dụng các loại thuốc cũ và kết hợp với các phương pháp tính toán sàng lọc ảo (*insilico*) làm giảm rất nhiều chi phí tổng thể cho việc phát triển thuốc. Chiến lược này đã chiếm gần 40% trong tổng số các loại thuốc mồ côi đã được phê duyệt [17].

FDA cũng đã thiết lập một cơ sở dữ liệu được gọi là Cơ sở dữ liệu thay thế các bệnh hiếm gặp, liệt kê các sản phẩm y tế đã nhận được chỉ định thuốc mồ côi và hiện đang được sử dụng cho các bệnh khác [23].

**Bảng 5.** Liệt kê các loại thuốc cũ và đã được phê duyệt được thay thế hoàn toàn để điều trị một tình trạng hiếm gặp.

<b>Thuốc</b>	<b>Chỉ định ban đầu</b>	<b>Tác dụng chữa bệnh hiếm</b>
Celecoxib	Đau, viêm	Hội chứng polyp gia đình
Ibuprofen	Đau, viêm	Còn ống động mạch <b>(Patent ductus arteriosus - PDA)</b>
Sildenafil	Rối loạn cương dương	Tăng huyết áp động mạch phổi
Tobramycin	Nhiễm trùng phổi do <i>Pseudomonas aeruginosa</i> trong bệnh xơ nang	Nhiễm khuẩn toàn thân
Thalidomide	Rối loạn giấc ngủ	Đa u tuỷ
Sodium oxybate	Thuốc gây tê, mê	Chứng ngủ rũ

### **Những thách thức trong nghiên cứu và phát triển**

Một số khía cạnh nhất định của việc phát triển thuốc cho các bệnh hiếm gặp có thể không khả thi vì những ràng buộc thực sự. Do đó, cơ quan quản lý thuốc cần phải linh hoạt và đề xuất các phương pháp tiếp cận thay thế tùy từng trường hợp phê duyệt các loại thuốc mồ côi.

Một thách thức khác trong việc phát triển các loại thuốc điều trị các bệnh hiếm gặp là lịch sử phát triển tự nhiên và sinh lý bệnh thường không được hiểu rõ một cách đầy đủ, gây khó khăn cho việc tìm kiếm các mục tiêu gắn thuốc phù hợp cũng như xác định đích tác động.

Hơn nữa, các mô hình động vật không có sẵn cho nhiều bệnh hiếm để tiến hành các nghiên cứu tiền lâm sàng. Các thử nghiệm lâm sàng đối với thuốc mồ côi có những thách thức riêng như thiếu các điểm đích tác động, khó khăn trong việc tìm kiếm bệnh nhân mắc các bệnh hiếm gặp và phải tiến hành thử nghiệm ở các địa điểm khác nhau [24].

Một trở ngại lớn khác là tình trạng tiến thoái lưỡng nan về đạo đức xoay quanh vấn đề tài trợ cho nghiên cứu và phát triển thuốc mồ côi. Đầu tư nguồn lực đáng kể cho việc điều trị các bệnh hiếm với các bệnh thông thường có thể bị coi là điều nghịch lý theo thuyết lợi nhuận, nhưng cũng là nghĩa vụ đạo đức của xã hội khi không bỏ rơi những người mắc bệnh hiếm. Đáng ngạc nhiên là chỉ 10% kinh phí nghiên cứu sức khỏe đang được đầu tư để giải quyết 90% các vấn đề sức khỏe toàn cầu. Xác định ranh giới cho nghĩa vụ đạo đức đối với công bằng xã hội là một thách thức khác. Một câu hỏi được đặt ra là: “Tại sao các nước giàu phải dành nguồn lực của họ cho các bệnh phổ biến ở các nước nghèo hơn là cho các bệnh hiếm gặp ở đất nước của họ?”. Tuy nhiên, các cơ quan tài trợ quốc tế nên coi sức khỏe toàn cầu là một ưu tiên. Nhìn chung, cần có một cách tiếp cận cân bằng để đảm bảo rằng cả công bằng xã hội và nghĩa vụ đạo đức khi phân bổ nguồn nhân lực và tài chính cho các chính sách y tế công cộng [25].

Một khía cạnh quan trọng khác vượt ra ngoài lợi ích và nghĩa vụ đạo đức là cam kết của ngành y đối với tiến bộ khoa học. Nhiều nghiên cứu về các bệnh hiếm gặp đã đóng góp to lớn vào kiến thức khoa học và góp phần giải thích y học về các bệnh thông thường [25].

### Cơ hội thương mại

Việc các bằng sáng chế với mức đầu tư rất lớn nhưng hết hạn nhanh chóng đã tạo ra một "hàng rào bằng sáng chế" vào năm 2009. Điều này đã thúc đẩy các công ty dược phẩm phải thay đổi mô hình phát triển sản xuất dược phẩm vào thuốc mỡ bôi, một lĩnh vực chưa bao giờ được coi là có hiệu quả kinh tế. Tuy nhiên, ngành công nghiệp dược phẩm nhận ra rằng có nhiều yếu tố có thể làm cho việc phát triển thuốc mỡ bôi trở thành một triển vọng thương mại tốt, mặc dù quy mô thị trường nhỏ [13].

Hiện tại tổng tỷ suất lợi nhuận của ngành thuốc mỡ bôi là hơn 80% so với dược phẩm trung bình chỉ là 16%. Trong đó có một số thuốc đã đem lại doanh số rất lớn cho nhà sản xuất như: Gleevec (imatinib mesylate), Epogen (erythropoietin), Herceptin (trastuzumab), Neupogen (filgrastim), Remicade (infliximab), Rituxin (rituximab), Humira (adalimumab), Soliris (eculizumab), Taxolel Eldepryl (selegiline), Alglucerase (nhãn), Cerezyme (imiglucerase), Revlimid (lenalidomide), Crestor (rosuvastatin)]. Danh sách 10 loại thuốc mỡ bôi bán chạy nhất trên thị trường Hoa Kỳ vào năm 2016 được liệt kê trong Bảng 6 [26].

**Bảng 6:** 10 loại thuốc mỡ bôi bán chạy nhất ở Mỹ năm 2016.

Thứ tự	Tên biệt dược	Tên thuốc generic	Công ty	Tác dụng dược lý
1	Revlimid	Lenalidomide	Celgene	Điều hoà hệ miễn dịch
2	Rituxan	Rituximab	Roche	Anti-CD20 mab
3	Copaxone	Glatiramner acetate	Teva pharmaceutica	Tác nhân đa xơ cứng, xơ cứng rải rác (MS)
4	Opdivo	Nivolumab	Bristol-Myers Squibb	Anti-PCD-mab
5	Avonex	Interferon $\beta$ -1a	Biogen	Interferon b
6	Imbruvica	Ibrutinib	AbbVie	Ức chế tyrosine kinase
7	Sensipar	Cinacalcer hydrochloride	Amgen	Calcimimetic
8	Gleevec	Imatinib mesylate	Novartis	Ức chế tyrosine kinase
9	Velcade	Bortezomib	Takeda	Ức chế proteasome



Thứ tự	Tên biệt dược	Tên thuốc generic	Công ty	Tác dụng dược lý
10	Xyrem	Sodium oxybate	Jazz Pharmaceuticals	Gamma hydroxybutyrate

Thị trường thuốc mồ côi trên toàn thế giới dự kiến đã đạt 178 tỷ USD vào năm 2020, chiếm hơn 20% doanh số bán thuốc kê đơn. Hiện tại, trong khi một số công ty khổng lồ trong dược phẩm như Johnson & Johnson, Merck và Novartis đã thành lập các sản phẩm thuốc mồ côi trên thị trường, thì những công ty khác như GlaxoSmith-Kline và Pfizer đã tạo ra một đơn vị nghiên cứu dành riêng cho các bệnh mồ côi và cũng đang hợp tác với các công ty công nghệ sinh học làm việc nghiên cứu các bệnh hiếm gặp [12].

### Chi phí và khả năng tiếp cận

Theo truyền thông, các ưu đãi khác nhau trong Luật thuốc mồ côi và định giá cao cấp đang được trao cho công ty đổi mới để bù đắp chi phí nghiên cứu và phát triển cho một loại thuốc mồ côi, được coi là không có lợi nhuận. Mức giá cao mà các công ty dược đặt ra cho sản phẩm mồ côi của họ khiến họ không đủ khả năng chi trả. Vấn đề định giá thuốc cắt cổ này đang ngày càng gia tăng và khiến họ không thể tiếp cận được với những bệnh nhân đang cần thuốc điều trị.

Cách tiếp cận tư bản để định giá thuốc mồ côi đã trở thành một chiến lược thu lợi nhuận của các công ty dược phẩm. Martin Shrekli, Giám đốc điều hành của Retrophin, đã đưa ra mức tăng giá 2000% của Thiola (tiopronin) vào năm 2014 và sau đó làm việc với tư cách là Giám đốc điều hành của Turing Pharmaceuticals đã đặt ra mức tăng giá 5000% của Daraprim (pyrimethamine) vào năm 2015. Cách tiếp cận tư bản để định giá và việc được chấp thuận cho nhiều chỉ định đã làm cho nhiều loại thuốc mồ côi mang lại lợi nhuận cao cho công ty nhưng đồng thời cũng gây khó khăn cho những bệnh nhân cần điều trị nhưng không đủ khả năng chi trả.

Một giải pháp cấp bách có lẽ bằng cách khuyến khích các chính phủ tài trợ cho các loại thuốc này (quan hệ đối tác công tư) hoặc bằng cách đưa ra các quy định đảm bảo hành vi có đạo đức và trách nhiệm hơn của những công ty nghiên cứu phát triển thuốc mồ côi. Thật vậy, nếu giá của những liệu pháp mới này được giữ ở mức hợp lý, có lẽ sẽ có nhiều bệnh nhân được điều trị hơn với lợi nhuận bền vững cho công ty [27].

### Kết luận

Việc nghiên cứu và phát triển trong lĩnh vực bệnh hiếm gặp đã trải qua một chặng đường dài kể từ khi Luật thuốc mồ côi được thông qua vào năm 1983. Hiện nay, có hơn 6.000 bệnh mồ côi được công nhận và khoảng 553 sản phẩm thuốc mồ côi đã được FDA chấp thuận. Việc phát triển dược phẩm mồ côi từng được coi là không có lợi nhuận của ngành công nghiệp dược phẩm, thì nay được coi là một khoản đầu tư có lãi, và nhiều công ty dược phẩm lớn đang thành

lập các đơn vị nghiên cứu chuyên về lĩnh vực này. Chi phí điều trị quá cao đối với các thuốc có tác dụng thay thế đã dẫn đến tình trạng khó tiếp cận của những bệnh nhân mắc bệnh hiếm. Chiến lược hợp tác công tư có thể giải pháp ưu việt giúp cho các công ty phát triển dược phẩm mở cõi thu lợi nhuận và người bệnh đủ khả năng chi trả. Vẫn còn rất nhiều khía cạnh khó giải quyết về đạo đức và mức độ tài trợ cho việc phát triển thuốc mở cõi. Tuy nhiên, nghiên cứu về các bệnh hiếm gặp là rõ ràng cần thiết cho sự phát triển y học. Cuối cùng, việc nghiên cứu cơ bản và lâm sàng về các bệnh hiếm gặp chắc chắn có thể nâng cao kiến thức hiện có của y học về nhiều rối loạn phổ biến.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] US Food and Drug Administration. Orphan products: hope for people with rare diseases, 2016. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesforYou/Consumers/ucm143563.htm>. Accessed 05 July, 2016
- [2] Hernberg-Stahl E, Reljanovic M, editors. Orphan drugs, understanding the rare disease market and its dynamics. Sawston, UK: Woodhead Publishing, 2013.
- [3] Orphan Drug Act, Pub. L. No. 97-41, 1983. Available at: <http://history.nih.gov/research/downloads/PL97-414.pdf>. Accessed 05 July, 2016.
- [4] US Food and Drug Administration. Orphan Drug Act - relevant excerpts, 2013. Available at: <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/Howtoapply-forOrphanProductDesignation/ucm364750.htm>. Accessed 05 July, 2016.
- [5] Sharma A, Jacob A, Tandon M, Kumar D. Orphan drug: development trends and strategies. J Pharm Bioallied Sci 2010;2:290-9.
- [6] Lavandeira A. Orphan drugs: legal aspects, current situation. Haemophilia 2002;8:194-8.
- [7] Aronson JK. Rare diseases and orphan drugs. Br J Clin Pharmacol 2006;61:243-5.
- [8] Hyde R, Dobrovolsky D. Orphan drug pricing and payer management meant in the United States: are we Approaching the tipping Point? Am Health Drug Benefits 2010;3:15-23.
- [9] US Food and Drug Administration. FDA marks the orphan drug law milestone. Available at: <https://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/OOPDNewsArchive/ucm333527.htm>. Accessed 04 April, 2018.
- [10] Borda C. The orphan drug act, 25 years, 1800 designations, 319 product approvals, and counting. PharmaVoice, 2008. Available at: [https://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/Document/Value-based%20Medicine%20TL/ODA\\_PharmaVOICE\\_April%20%202008.pdf](https://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/Document/Value-based%20Medicine%20TL/ODA_PharmaVOICE_April%20%202008.pdf). Accessed 20 May, 2015.
- [11] US Food and Drug Administration. Developing products for rare diseases and conditions. Available at: <https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions>. Accessed 20 May, 2015.
- [12] Phillips MI. Big Pharma's new model in orphan drugs and rare diseases. Expert Opin Orphan Drugs 2013;1:1-3.

- [13] Meekings KN, Williams CS, Arrowsmith JE. Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D. *Drug Discov Today* 2012;17:660-4.
- [14] Westermark K, Holm BB, Soderholm M, Llinares J, Riviere F, Aarum S, et al. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:341-9.
- [15] European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation, 2017. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Committee\\_meeting\\_report/2017/09/WC500235429.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2017/09/WC500235429.pdf). Accessed 02 December, 2017.
- [16] Cheng A, Xie Z. Challenges in orphan drug development and regulatory policy in China. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:13
- [17] Norman P. Repurposing as a strategy for orphan drug development, evidence from European approvals. *Exp Opin Orphan Drugs* 2013;1:473-80.
- [18] Institute of Medicine (US) Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development. Discovery research for rare diseases and orphan product development. In: Field MJ, Boat TF, editors. Rare diseases and orphan products: accelerating research and development. Washington, DC: National Academies Press, 2010:111-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56191>. Accessed 10 July, 2016.
- [19] Rivera SM, Gilman AG. Drug invention and the pharmaceutical industry. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
- [20] Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, Matter A. Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:493-502.
- [21] Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA* 2011;305:2320-6.
- [22] Mitsumoto J, Dorsey ER, Beck CA, Kieburtz K, Griggs RC. Pivotal studies of orphan drugs approved for neurological diseases. *Ann Neurol* 2009;66:184-90.
- [23] Xu K, Coté TR. The database identifies FDA-approved drugs with potential to be repurposed for treatment of orphan diseases. *Brief Bioinform* 2011;12:341-5.
- [24] US Department of Health and Human Services. Rare diseases: common issues in drug development guidance for industry. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM458485.pdf>. Accessed 10 July, 2016.
- [25] Gericke C, Riesberg A, Busse R. Ethical issues in funding orphan drug research and development. *J Med Ethics* 2005;1:164-8.
- [26] 43. EvaluatePharma® Orphan Drug Report 2017. Available at: <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/EPOD17.pdf>. Accessed 17 March, 2018.
- [27] Isaacs D. Ethical dilemmas about orphan drugs for orphan diseases. *J Paediatr Child Health* 2014;50:249-50.

