

## MALADIES RARES ET MÉDICAMENTS ORPHELINS EN BELGIQUE ET DANS L'UNION EUROPÉENNE : OÙ EN EST-ON ?

S. Henrard (1,2), C. Hermans (2)

### Rare diseases and orphan drugs in Belgium and in the European Union: what is the current situation?

Rare diseases, which affect less than 5 persons in 10,000, have become a public health priority in Belgium and the European Union (EU). Towards the end of 1999, the European Parliament and Council of EU published the regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products that are intended for the diagnosis, prevention, or treatment of rare diseases. This regulation allows pharmaceutical companies to benefit from different incentives from the EU to develop these orphan drugs, which are considered as having little or no profitability for manufacturers, given the low number of patients concerned. Since 2000, 1,586 applications to receive the orphan designation have been submitted, of which 98.5% were granted. Among the 1,563 granted designations, more than one-third were granted for rare tumors (37.4%, n=584/1563), and one-quarter for rare endocrine, nutritional, or metabolic diseases (16.1%, n=251/1563). All in all, 96 different orphan drugs have received a marketing authorization since 2000, half of them between 2011 and October 2015, illustrating the boom in the development of orphan medicinal products. However, the high costs associated with these products pose new challenges for our health system's sustainability. In April 2015, M. de Block, the Belgian Minister of Social Affairs and Public Health, announced collaborating with her Dutch counterpart in order to negotiate fair pricing of orphan medicinal products with the pharmaceutical companies. This pilot project, likely to start in 2016, reveals the relevance of EU countries' active collaboration in the field of rare diseases and orphan drugs.

#### KEY WORDS

Rare diseases, orphan drugs, health policies

Les maladies rares, qui touchent moins de 5 personnes sur 10000, sont devenues une priorité de santé publique en Belgique et dans l'Union Européenne (UE). Fin 1999, le Parlement Européen et le Conseil de l'UE publiaient le règlement (CE) N° 141/2000 concernant les médicaments orphelins, médicaments destinés à diagnostiquer, prévenir, ou traiter les maladies rares. Il permet aux firmes pharmaceutiques de pouvoir bénéficier de certains incitants de la part de l'UE pour développer ces médicaments orphelins qui ne seraient pas ou peu rentables étant donné le faible nombre de patients. Depuis 2000, 1586 demandes du statut de médicament orphelin ont été introduites, dont 98.5% ont été accordées. Sur les 1563 demandes octroyées, plus d'un tiers concerne une tumeur rare (37.4%, n=584/1563) et un quart une maladie rare endocrinienne, nutritionnelle ou métabolique (16.1%, n=251/1563). Au total, 96 médicaments orphelins différents ont obtenu une autorisation de mise sur le marché depuis 2000, dont la moitié entre 2011 et octobre 2015, démontrant le boom du développement des médicaments orphelins. Toutefois, le coût élevé de ces médicaments pose de nouveaux défis pour la durabilité de notre système de santé. En avril 2015, M. de Block, Ministre belge des Affaires Sociales et de la Santé Publique, a annoncé, avec son homologue des Pays-Bas, le projet commun de négocier ensemble, entre autres, le prix des médicaments orphelins avec les firmes pharmaceutiques. Ce projet pilote, qui débutera en 2016, démontre l'importance d'une collaboration active entre les différents pays de l'UE concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.

#### Que savons-nous à propos ?

Les maladies rares sont une priorité de santé publique en Belgique et dans l'Union Européenne. Depuis 2000, différents incitants sont proposés au niveau européen pour développer et commercialiser les médicaments orphelins destinés à diagnostiquer, prévenir, ou traiter les maladies rares.

#### Que nous apporte cet article ?

Grâce à ces incitants, un boom du nombre de médicaments orphelins en cours de développement et mis sur le marché est observé.

Le prix de ces médicaments orphelins, souvent coûteux, et leur disponibilité pour les patients doivent faire l'objet d'une négociation commune entre différents pays de l'Union Européenne et les industries pharmaceutiques.

#### What is already known about the topic?

Rare diseases are a public health priority in Belgium and in the European Union. Since 2000, several incentives are provided at a European level to develop and market orphan drugs to diagnose, prevent or treat rare diseases.

#### What does this article bring up for us?

Thanks to these incentives, a boom in the number of orphan drugs that are currently under development and on the market is observed. The pricing of these orphan drugs, often expensive, and their availability for patients, must be a common negotiation between several countries of the European Union and pharmaceutical companies.

## INTRODUCTION

Les maladies rares sont souvent des maladies sérieuses, chroniques, et qui peuvent entraîner un décès précoce chez les patients (1). Ces maladies sont pour la plupart associées à une moins bonne qualité de vie pour les patients ainsi qu'à un fardeau psychologique important, non seulement pour les patients mais également pour leur famille. Une maladie rare est définie selon les standards européens comme étant une maladie qui touche moins de 5 personnes sur 10 000 (2). Aujourd'hui, le nombre de maladies rares différentes est estimé entre 6000 et 8000 et approximativement 80% d'entre elles ont une origine génétique. De plus, la moitié d'entre elles apparaissent durant l'enfance. Ensemble, les maladies rares touchent entre 6 à 8% de la population générale, ce qui représente environ 30 millions de personnes dans l'Union Européenne (2). C'est le paradoxe des maladies rares : « les maladies sont rares, mais les personnes atteintes d'une maladie rare sont nombreuses ». Aujourd'hui, les maladies rares sont devenues une priorité de santé publique en Belgique et dans l'Union Européenne. En 2009, le Conseil de l'Union Européenne a publié sa recommandation 2009/C 151/02 relative à une action dans le domaine des maladies rares (3). Un point important de cette recommandation était que chaque pays membre de l'Union Européenne élabore et adopte un plan et des stratégies pour les maladies rares avant la fin 2013. Le Plan belge pour les Maladies Rares est disponible depuis décembre 2013 et comprend 20 actions reprises dans 4 domaines principaux : diagnostique et information au patient, optimisation des soins, connaissances et information, et gouvernance et durabilité (4).

## IMPORTANCE DES MALADIES RARES ET DU DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS ORPHELINS DANS L'UNION EUROPÉENNE

Les maladies rares ont été négligées dans le passé, notamment en ce qui concerne le développement de médicaments. Le prix d'un médicament est fixé par les industries pharmaceutiques sur base du coût de la recherche et du développement, du nombre attendu de patients qui bénéficieront de ce médicament, et d'une marge de profit (5). Le faible nombre de personnes atteintes d'une maladie rare, parfois seulement quelques dizaines à travers le monde, rend le développement d'un médicament dans ce contexte peu voire pas rentable pour les industries pharmaceutiques. De ce fait, différentes actions ont été et sont mises en place pour aider les personnes atteintes d'une maladie rare dans l'Union Européenne et encourager le développement de médicaments pour les maladies rares. En décembre 1999, le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne publiaient le règlement (CE) N° 141/2000 concernant les médicaments orphelins, médicaments destinés à diagnostiquer, prévenir, ou traiter les maladies rares (6). Celui-ci permet aux firmes pharmaceutiques de pouvoir bénéficier de certains incitants de la part de

l'Union Européenne pour développer un médicament orphelin. Par exemple, les sponsors qui conduisent des essais cliniques dans le cadre d'une maladie rare peuvent obtenir un support pour le développement du médicament, des réductions de frais pour l'introduction de leur dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, ou encore une période d'exclusivité de 10 ans dès que le médicament est autorisé à être commercialisé. Le statut de médicament orphelin est d'abord examiné de manière centralisée à un niveau européen par le Comité des Médicaments Orphelins de l'Agence Européenne des Médicaments. Ensuite, l'avis de ce comité est transmis la Commission Européenne qui décide si le médicament peut recevoir le statut de « médicament orphelin ». Trois grands critères ont été fixés dans le Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission Européenne du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que « médicament orphelin » et définissant les concepts de « médicament similaire » et de « supériorité clinique » pour l'octroi du statut de médicament orphelin (7), à savoir : 1) la prévalence de la maladie pour laquelle le médicament est développé doit être inférieure ou égale à 5 personnes sur 10000. Il doit également être démontré que cette maladie peut constituer une menace pour la vie ou entraîner une invalidité chronique ; 2) la preuve que, sans incitant, il est peu probable que la commercialisation de ce médicament génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement pour développer ce médicament ; 3) qu'il n'existe aucune autre méthode suffisante de diagnostique, de prévention ou de traitement de la maladie, ou s'il en existe, que le médicament offre un bénéfice notable aux personnes souffrant de cette maladie.

Par ailleurs, la Commission Européenne a initié la création, en avril 2011, de l'International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). Le but principal est de favoriser le développement de thérapies pour les maladies rares, avec comme objectif de mettre sur le marché 200 nouvelles thérapies pour les maladies rares d'ici 2020 (8). Le financement de projets européens spécifiques aux maladies rares et au développement de thérapies pour les maladies rares a été adapté pour répondre à la priorité des maladies rares dans l'Union Européenne. Un budget spécifique a été octroyé entre 2007 et 2013 dépassant les 500 millions d'euros pour des projets européens sur les maladies rares et le développement médicament orphelins (8).

## BOOM DU DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS ORPHELINS DANS L'UNION EUROPÉENNE

Une revue de toutes les demandes de statut de médicament orphelin introduites auprès du Comité des Médicaments Orphelins de l'Agence Européenne des Médicaments a été faite sur base du registre communautaire des médicaments orphelins disponible sur le site de la Commission Européenne (9), ainsi que sur base des médicaments orphelins repris sur le site

de l'Agence Européenne des Médicaments (10). Pour chaque demande, l'indication médicale pour laquelle le sponsor de l'essai clinique a introduit une demande de statut orphelin a été notée, de même que le code de cette indication repris dans la 10<sup>ème</sup> révision de la Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé Connexes (CIM-10). Cette codification s'est faite sur base des informations reprises sur le site d'Orphanet, le portail des maladies rares et des médicaments orphelins (11).

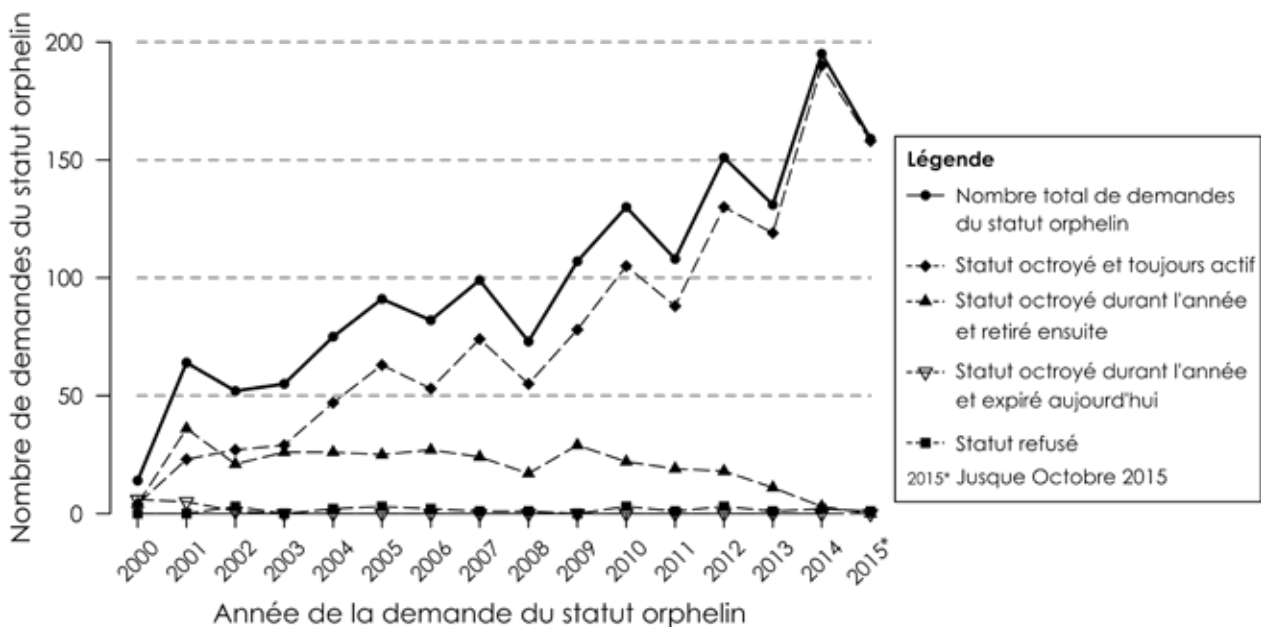
Depuis l'entrée en vigueur en 2000 du règlement européen (CE) N° 141/2000 concernant les médicaments orphelins, le nombre de demandes de désignation du statut de médicament orphelin introduites auprès du Comité des Médicaments Orphelins de l'Agence Européenne des Médicaments a considérablement augmenté (Figure 1). En effet, 14 demandes ont été introduites la première année de mise en application de ce règlement en 2000. Dix années plus tard, 130 demandes ont été introduites. En 2014, ce nombre était de 195, ce qui représente une augmentation relative de 1292.9% depuis 2000, et de 50.0% depuis 2010. Entre janvier et octobre 2015, 159 nouvelles demandes ont déjà été introduites (Figure 1).

Au total, 1586 demandes ont été enregistrées, dont environ 1.5% ont été refusées (n=23/1586) (Figure 1).

Parmi les 1563 demandes dont le statut de médicament orphelin a été octroyé, une sur cinq a depuis été retirée (n=308/1563, 19.4%) et 12 demandes ont expiré suite à la mise sur le marché de ces médicaments orphelins depuis au moins 10 ans. Pour les demandes de statut de médicament orphelin retirées, il s'agit soit d'une demande de retrait de la désignation orpheline du registre communautaire faite par le sponsor de l'essai clinique, soit d'un médicament retiré du marché. Sur les 1586 demandes de statut de médicament orphelin introduites, 93.9% d'entre elles concernaient le traitement d'une maladie rare (n=1489/1586), 5.4% la prévention d'une maladie rare (n=85/1586) et 0.7% le diagnostic d'une maladie rare (n=12/1586). Actuellement, sur les 1243 médicaments orphelins en cours de développement ou mis sur le marché, 93.4% concernent le traitement d'une maladie rare (n=1161/1243).

Sur les 1563 demandes de statut de médicament orphelin octroyées, plus d'un tiers concerne le traitement, le diagnostic ou la prévention d'une tumeur rare (37.4%, n=584/1563), un quart une maladie rare endocrinienne, nutritionnelle ou métabolique (16.1%, n=251/1563) et un dixième un maladie rare du système nerveux (9.0%, n=140/1563) (Tableau 1). Au total, ce top 3 rassemble près de deux tiers des demandes octroyées (62.4%, n=975/1563) et 61.4% des médicaments orphelins toujours en cours de développement (n=763/1243).

Figure 1. Evolution du nombre de demandes de désignation du statut de médicament orphelin et du nombre de demandes octroyées et refusées entre janvier 2000 et octobre 2015.



**Tableau 1. Répartition du nombre de demandes du statut de médicament orphelin octroyées en fonction du code CIM-10 de la maladie rare concernée**

CHAPITRE DU CODE CIM-10	TOTAL	STATUT OCTROYÉ ET TOUJOURS ACTIF	STATUT OCTROYÉ ET RETIRÉ ENSUITE	STATUT OCTROYÉ ET EXPIRÉ AUJOURD'HUI
<b>Total</b>	<b>1563 (100.0)</b>	<b>1243 (79.5)</b>	<b>308 (29.7)</b>	<b>12 (0.8)</b>
II. Tumeurs (C00-D48)	584 (37.4)	429 (73.5)	152 (26.0)	3 (0.5)
IV. Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques (E00-E90)	251 (16.1)	218 (86.9)	27 (10.7)	6 (2.4)
VI. Maladies du système nerveux (G00-G99)	140 (9.0)	116 (82.9)	24 (17.1)	0 (0.0)
XV. Grossesse, accouchement et puerpéralité (O00-O99)	91 (5.8)	77 (84.6)	14 (15.4)	0 (0.0)
III. Maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire (D50-D89)	90 (5.8)	73 (81.1)	17 (18.9)	0 (0.0)
VII. Maladies de l'œil et de ses annexes (H00-H59)	71 (4.5)	60 (84.5)	11 (15.5)	0 (0.0)
I. Certaines maladies infectieuses et parasitaires (A00-B99)	61 (3.9)	50 (82.0)	11 (18.0)	0 (0.0)
XVIII. Symptômes, signes et résultats anormaux d'examen cliniques et de laboratoire, non classés ailleurs (R00-R99)	58 (3.7)	46 (79.3)	12 (20.7)	0 (0.0)
XIII. Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif (M00-M99)	41 (2.6)	30 (73.2)	11 (26.8)	0 (0.0)
X. Maladies de l'appareil respiratoire (J00-J99)	37 (2.4)	25 (67.6)	12 (32.4)	0 (0.0)
XI. Maladies de l'appareil digestif (K00-K93)	31 (2.0)	30 (96.8)	1 (3.2)	0 (0.0)
IX. Maladies de l'appareil circulatoire (I00-I99)	31 (2.0)	25 (80.6)	4 (12.9)	2 (6.5)
XVII. Malformations congénitales et anomalies chromosomiques (Q00-Q99)	30 (1.9)	25 (83.3)	5 (16.7)	0 (0.0)
XII. Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané (L00-L99)	10 (0.7)	7 (70.0)	3 (30.0)	0 (0.0)
XXI. Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé (Z00-Z99)	9 (0.6)	8 (88.9)	1 (11.1)	0 (0.0)
XIV. Maladies de l'appareil génito-urinaire (N00-N99)	7 (0.4)	5 (71.4)	2 (28.6)	0 (0.0)
V. Troubles mentaux et du comportement (F00-F99)	4 (0.3)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
XIX. Lésions traumatiques, empoisonnements et certaines autres conséquences de causes externes (S00-T98)	4 (0.3)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
XVI. Certaines affections dont l'origine se situe dans la période périnatale (P00-P96)	3 (0.2)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VIII. Maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde (H60-H95)	2 (0.1)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
XX. Causes externes de morbidité et de mortalité (V01-Y98)	1 (0.06)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pas de classification disponible	7 (0.4)	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10<sup>ème</sup> révision

Grâce aux différentes réglementations mises en place dans l'Union Européenne pour encourager le développement de médicaments orphelins, 96 médicaments orphelins différents ont obtenu une autorisation de mise sur le marché jusqu'en octobre 2015. Parmi ces 96 médicaments, 13 ont reçu cette autorisation pour deux maladies rares différentes et un pour trois maladies rares différentes, ce qui représente un total de 111 autorisations de mise sur le marché différentes. Aujourd'hui, 12 de ces médicaments ont dépassé les 10 années d'exclusivité sur le marché et ont dès lors perdu ce statut orphelin. La moitié des autorisations de mise sur le marché ont été délivrées entre janvier 2011 et octobre 2015, démontrant le boom du développement des médicaments orphelins depuis l'introduction du règlement européen (CE) N°141/2000 concernant les médicaments orphelins (Figure 2).

Parmi les 111 autorisations de mise sur le marché différentes, 38.7% concernent des tumeurs rares (n=43/111) et 27.9% une maladie endocrinienne, nutritionnelle ou métabolique rare (n=31/111). Parmi les 96 médicaments orphelins différents qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché, 4 sur 10 sont des antinéoplasiques et agents immunomodulateurs (n=39/96, 40.6%) et 2 sur 10 sont des médicaments qui concernent des maladies rares de l'appareil digestif et au métabolisme (n=19/96, 19.8%) (Figure 3). Enfin, trois médicaments orphelins ayant eu une autorisation de mise sur le marché délivrée en 2014 ou 2015 n'ont pas encore de code ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) attribué (Figure 3). Plus précisément, 30.2% sont des agents antinéoplasiques (code ATC L01, n=29/96) et 16.7% d'autres produits liés à l'appareil digestif et au métabolisme (code ATC A16, n=16/96) (Figure 3). La troisième classe de médicament la plus fréquente et qui représente 6.3% de l'ensemble des médicaments orphelins ayant reçu une autorisation de mise sur le marché est composée des agents immunosuppresseurs (code ATC L04, n=6/96).

Figure 2. Evolution du nombre d'autorisations de mise sur le marché accordées pour des médicaments orphelins entre janvier 2000 et octobre 2015.

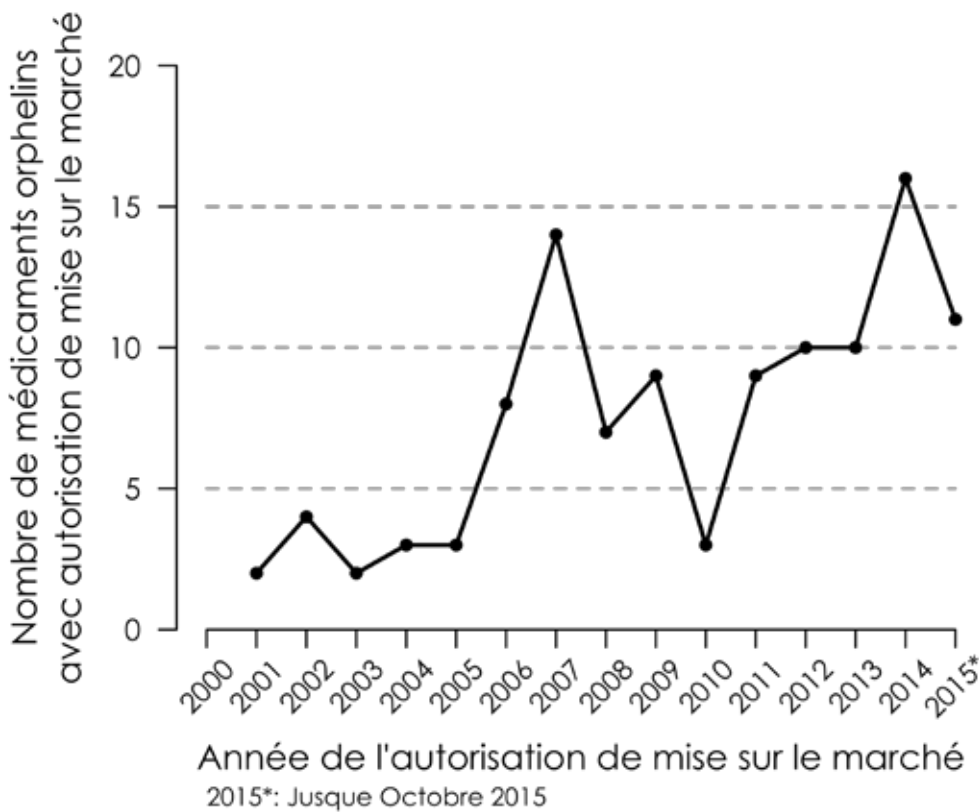
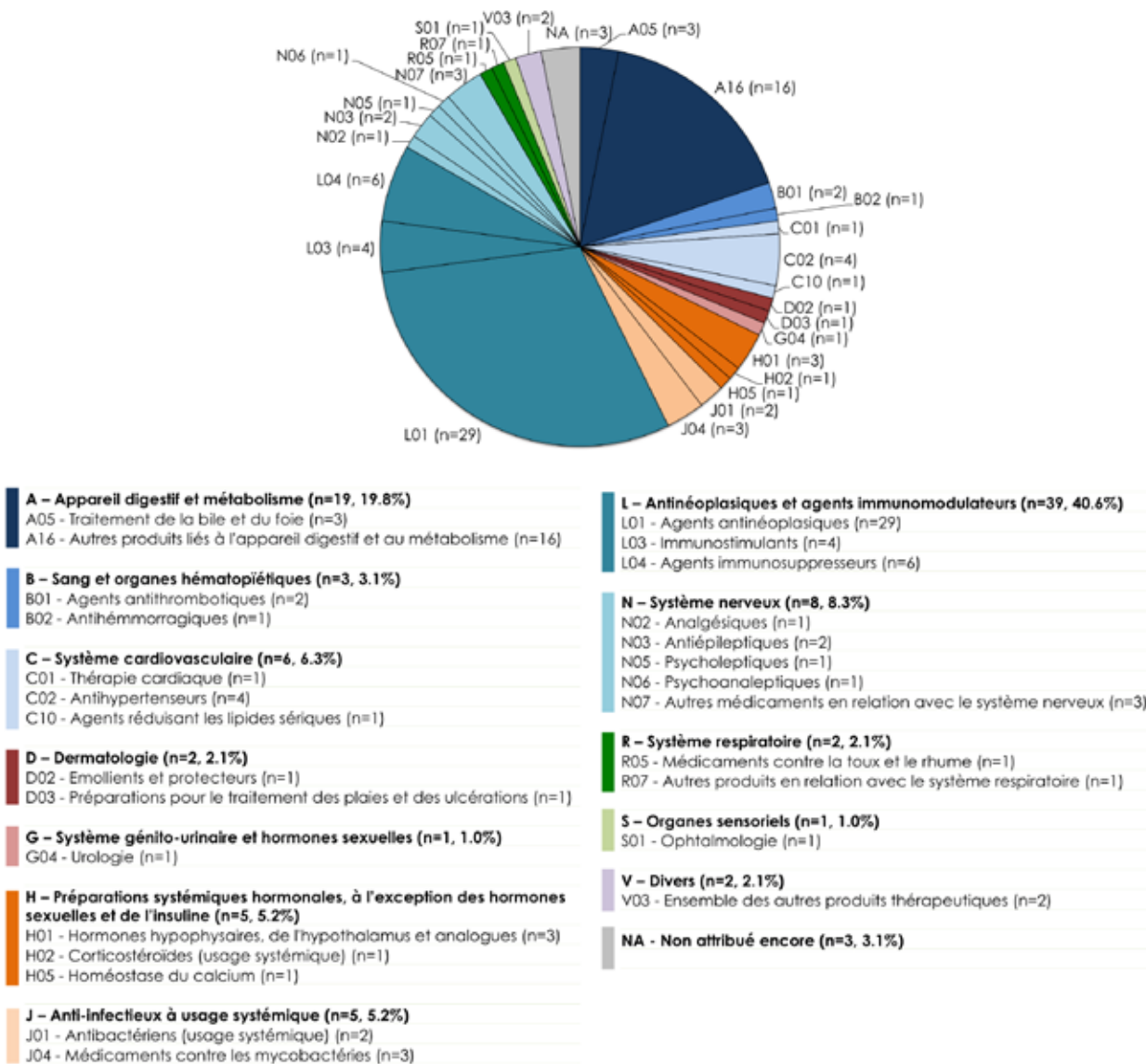


Figure 3. Répartition des 96 médicaments orphelins ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en fonction de leur code thérapeutique ATC



## COMMERCIALISATION DES MÉDICAMENTS ORPHELINS EN BELGIQUE

Après avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché auprès de l'Agence Européenne des Médicaments, la mise sur le marché, la fixation du prix et l'éventuel remboursement du médicament sont négociés de manière individuelle dans chaque pays de l'Union Européenne. En Belgique, chaque firme pharmaceutique doit introduire une demande de fixation du prix maximum du médicament auprès du Service Public Fédéral Economie, PME, Classes moyennes et Energie, après avoir reçu l'autorisation de mise sur le marché par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS). Si elle le désire, la firme peut également introduire, au même moment, une demande de remboursement pour

le médicament orphelin auprès de l'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI), afin que celui-ci puisse être remboursé aux patients. Cette demande de remboursement est alors évaluée par la Commission de remboursement des médicaments (CRM) de l'INAMI, organe consultatif pour la ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique en ce qui concerne le remboursement des spécialités pharmaceutiques. En Belgique, dans le cadre du remboursement d'un médicament orphelin, une analyse pharmaco-économique ne doit pas être donnée, contrairement aux autres spécialités pharmaceutiques. Enfin, sur base de l'avis de la CRM et de l'Inspecteur des Finances, ainsi que de l'accord du Ministre du Budget, la ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique prend la décision définitive de rembourser ou non un médicament orphelin. Aujourd'hui, en Belgique, environ

60 médicaments orphelins sont disponibles pour les patients. Certains de ces médicaments ont reçu le statut de médicament orphelin par l'AFMPS et non via la procédure centralisée auprès de l'Agence Européenne des Médicaments, puisqu'ils étaient commercialisés avant l'entrée en vigueur en 2000 du règlement européen (CE) N° 141/2000 concernant les médicaments orphelins. Presque tous ces médicaments sont entièrement remboursés dans notre pays.

En avril 2015, M. de Block, la Ministre belge des Affaires Sociales et de la Santé Publique, a annoncé la signature d'un protocole d'accord avec son homologue des Pays-Bas afin de négocier de manière commune le prix des médicaments orphelins avec les firmes pharmaceutiques. En effet, les médicaments orphelins sont coûteux et posent de nouveaux défis pour la durabilité de notre système de santé. Une étude a estimé que le coût annuel d'un médicament orphelin par patient varie entre 1015 euros et 528576 euros, avec une médiane de 43361 euros (12). Le prix d'un médicament est fixé sur base de l'investissement d'une firme pharmaceutique en recherche et développement, du nombre attendu de personnes pouvant bénéficier du médicament, et d'une certaine marge de profit (5). Dans le cadre des médicaments orphelins, le nombre attendu de personnes atteintes de la maladie rare et pouvant donc bénéficier du médicament peut être faible, ce qui a pour conséquence de faire augmenter le prix de ces médicaments (13). Toutefois, certains auteurs estiment que le coût de certains médicaments orphelins n'est pas entièrement justifié (14, 15). Une véritable politique de santé concernant la

fixation du coût et du remboursement des médicaments orphelins doit se mettre en place dans l'Union Européenne afin de garantir la durabilité de nos systèmes de santé face à l'augmentation exponentielle du nombre de médicaments orphelins coûteux sur le marché (16-18). Le projet annoncé en avril 2015 de négocier, la Belgique et les Pays-Bas ensemble, le prix des médicaments orphelins avec les firmes pharmaceutiques afin de diminuer celui-ci présente donc un triple avantage potentiel : 1) un avantage pour les firmes pharmaceutiques qui bénéficieront d'un nombre de patients plus élevé qui pourraient bénéficier de ce médicament et qui ne devront introduire qu'une demande pour les deux pays au lieu de deux demandes séparées ; 2) un avantage pour la durabilité du système de santé de chaque pays avec une négociation à la baisse du prix d'un médicament orphelin sur base d'un nombre de patients potentiels plus élevé; et 3) le plus important, un avantage pour les patients qui pourront bénéficier de l'arrivée de ce médicament sur notre marché. Ce projet pilote sera lancé en 2016 avec une évaluation prévue à la fin de celui-ci. Les Ministres de la santé d'autres pays de l'Union Européenne ont déjà marqué leur intérêt de se joindre à ce projet dans le futur. Fin septembre 2015, le Grand-Duché du Luxembourg a également signé cet accord et se joindra à la Belgique et aux Pays-Bas dans le cadre de ce projet pilote pour négocier avec les entreprises pharmaceutiques le prix des médicaments orphelins.

## RÉFÉRENCES

1. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet* 2008; 371 (9629): 2039-2041.
2. Humphreys G. Coming together to combat rare diseases. *Bull World Health Organ* 2012; 90 (6): 406-407.
3. The Council of the European Union. Council recommendation 2009/C 151/02 of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases. *Official Journal of the European Union* 2009; 52 (C151): 7-10.
4. Onkelinx L. Plan belge pour les Maladies Rares. [http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/Belgian\\_Plan\\_for\\_Rare\\_Diseases\\_2013\\_-\\_french\\_\(fr\).pdf](http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/Belgian_Plan_for_Rare_Diseases_2013_-_french_(fr).pdf) [accessed 07/11/2015].
5. Luzzatto L, Hollak CE, Cox TM, Schieppati A, Licht C, Kaariainen H, et al. Rare diseases and effective treatments: are we delivering? *Lancet* 2015; 385 (9970): 750-752.
6. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products *Official Journal of the European Communities* 2000; 43 (L18): 1-5.
7. The Commission of the European Community. Commission Regulation (EC) No 847/2000 of 27 April 2000 laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts similar medicinal product and clinical superiority. *Official Journal of the European Communities* 2000; 43 (L103): 5-8.
8. European Commission - Directorate-General for Research and Innovation. *Rare diseases: How Europe is meeting the challenges*. Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2013.
9. European Commission. Register of designated Orphan Medicinal Products. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/orphreg.htm> [accessed 18/09/2015].
10. European Medicines Agency. Rare disease (orphan) designations. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b) [accessed 18/09/2015].
11. Orphanet. <http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease.php?lng=FR> [accessed 02/11/2015].
12. Onakpoya IJ, Spencer EA, Thompson MJ, Heneghan CJ. Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review. *BMJ Open* 2015; 5 (6): e007199.

## RÉFÉRENCES

13. Kanters TA, Steenhoek A, Hakkaart L. Orphan drugs expenditure in the Netherlands in the period 2006-2012. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 154.
14. Picavet E, Doods M, Cassiman D, Simoens S. Drugs for rare diseases: influence of orphan designation status on price. *Appl Health Econ Health Policy* 2011; 9 (4): 275-279.
15. Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 42.
16. Simoens S, Cassiman D, Doods M, Picavet E. Orphan drugs for rare diseases: is it time to revisit their special market access status? *Drugs* 2012; 72 (11): 1437-1443.
17. Picavet E, Cassiman D, Simoens S. Reimbursement of orphan drugs in Belgium: what (else) matters? *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 139.
18. Cote A, Keating B. What is wrong with orphan drug policies? *Value Health* 2012; 15 (8): 1185-1191.

## AFFILIATIONS

- (1) Institute of Health and Society (IRSS), Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium
- (2) Haemostasis and Thrombosis Unit, Division of Haematology, St-Luc University Hospital, Brussels, Belgium

## Correspondance

**Mme SÉVERINE HENRARD, MSC, MPH, PhD**

Institute of Health and Society (IRSS), Université catholique de Louvain  
Clos Chapelle-aux-champs, 30 B1.30.15, 1200 Brussels, Belgium

Tel.: +32 2 764 34 68

Fax: +32 2 764 34 70

E-mail: [severine.henrard@uclouvain.be](mailto:severine.henrard@uclouvain.be)