



Les maladies rares et leurs médicaments orphelins : un débat de société

Luis-David Toche

Lucie Pilet

Kevin Oderbolz

Adrien Zaugg

IMC 2011

Remerciements

Nous tenons à remercier toutes les personnes nous ayant aidé durant ce travail d'immersion en communauté et plus particulièrement nos tuteurs, le Dre Loredana D'Amato Sizonenko et Emilien Jeannot, qui ont eu la patience de nous épauler durant nos recherches ainsi que durant notre rédaction. Sans leur active participation, ce travail n'aurait pas pu être ce qu'il est aujourd'hui. Par ailleurs, nous leur sommes également reconnaissants pour toutes les connaissances enrichissantes que cela nous a apportées.

Rapport d'Immersion en Communauté

Les maladies rares et leurs médicaments orphelins : un débat de société

Table des matières

Remerciements	2
1. Introduction	5
2. Méthodologie.....	6
Des patients et leur famille	6
Christoph P.....	6
Adrien et sa mère.....	7
Frédéric M.....	8
Olivier Menzel, un chercheur.....	8
Samia Hurst, une éthicienne	8
3. Développement de la thématique	9
3.1. Définition et prévalence des maladies rares.....	9
3.2 Les patients et leur maladie rare : comment le vivent-ils ?	10
3.2.1 L'isolement.....	10
3.2.2 L'impact du diagnostic	13
3.2.3 L'errance diagnostique en chiffres.....	13
3.2.4 Les structures non-étatiques autour des patients	14
3.2.5 L'engagement des patients	17
3.3 Le développement d'un médicament	17
3.3.1 L'approbation conditionnelle.....	19
3.3.2 Les circonstances exceptionnelles	20
3.3.3 L'usage compassionnel	20

3.3.4 L’historique des législations visant à promouvoir l’élaboration de médicaments orphelins à l’étranger	20
3.4 Qu’en est-il des législations incitant au développement du médicament orphelin en Suisse ? .	21
3.4.1 Swissmedic	22
3.4.2 Législation Suisse sur le « médicament orphelin »	22
3.4.3 Comparaison des différentes politiques du médicament orphelin à travers le monde.....	24
3.4.4 Le coût d’un médicament orphelin	26
3.5 Les difficultés inhérentes au remboursement des médicaments	28
3.5.1 Assurance invalidité	28
3.5.2 Assurances maladies	29
3.5.3 « Off-label ».....	29
3.6 Le procès de la maladie de Pompe.....	31
3.7 Quelques considérations éthiques autour du médicament orphelin	32
3.8 Les initiatives du monde politique suisse.....	36
4. Discussion et conclusion	39
4.1 Considérations autour du rôle des différents acteurs de la problématique	39
4.1.1 Les professionnels de la santé.....	39
4.1.2 Les politiciens	39
4.1.3 Les pharmaceutiques	39
4.1.4 Les assurances.....	40
4.1.5 La recherche.....	40
4.1.6 Le public	40
4.2 Conclusion	41
5. Quelques définitions	42
5.1 Maladie orpheline	42
5.2 Maladie négligée	42
5.3 Médicament orphelin.....	42
Références	42

1. Introduction

« *Science sans conscience n'est que ruine de l'âme* » Rabelais

À travers les pages de ce rapport, nous voudrions montrer que les maladies rares et les médicaments orphelins, pour lesquelles ils sont destinés, constituent un problème de santé publique que la Suisse n'a pas encore pris à bras le corps. Pis encore, comme nous le montrerons à travers un récent arrêt du Tribunal fédéral concernant le remboursement d'un médicament orphelin, la situation des malades bénéficiant de ce dernier pourrait bien s'aggraver dans les années à venir.

Cependant, revenons-en à cette notion de problème de santé publiqueⁱ. En effet, cela peut sembler paradoxal d'évoquer ce terme pour les maladies rares qui, par définition, n'affectent qu'une infime partie de la population : la nomenclature médicale adoptée par l'Union Européenne considère comme maladies rares uniquement des pathologies affectant moins d'un individu sur 2000. Il existe entre 7000 et 8000 maladiesⁱⁱ. Toutefois, comme nous le reverrons par la suite, lorsque l'on prend les personnes souffrant de maladies rares dans leur globalité, nous voyons que ces pathologies, si peu fréquentes individuellement, affectent entre 6 à 8 % des Européensⁱⁱⁱ, soit 30 Mio d'individus. Pour aller encore dans le sens que les maladies rares constituent un véritable problème de santé publique, nous pouvons également avancer qu'elles représentent un coût substantiel pour notre société et que d'autres pays tels que les Etats-Unis n'ont pas hésité à promulguer très précocement des lois afin de promouvoir l'élaboration de médicaments orphelins. Ceci posé, on comprend que la problématique du médicament orphelin a bien sa place dans un travail d'immersion en communauté. Malgré cela, la raison qui nous a motivés à la base à nous intéresser à une telle thématique était tout autre, car la question du médicament orphelin consiste avant tout en une série de drames individuels affectant des patients qui se sentent délaissés par ceux-là mêmes qui sont censés les soigner. Nous espérons ainsi apporter un éclairage sur la situation qu'est celle de ces patients sans possibilité de traitement.

Dans le cadre de ce travail, nous commencerons par aborder le point de vue des patients souffrant de maladies rares. On débutera, d'abord, en évoquant leur vulnérabilité face au monde médical, puisque du fait de la rareté de leur pathologie, ils auront bien souvent une condition de paria au sein du système de soins de leur pays. Néanmoins, très rapidement, nous remarquerons que de leur initiative, de leur combat et également de leur courage dépendra bien souvent l'amélioration de leur situation. Ainsi, dans cette problématique de santé qu'est celle des maladies rares, nous avons choisi d'évoquer en premier lieu les principales victimes de ce drame. Victimes qui seront les personnes les plus à mêmes d'apporter des solutions.

Dans un second temps, nous établirons un état des lieux des réglementations suisses régissant l'arrivée sur le marché de médicaments orphelins ainsi que leur remboursement par les assurances maladies. Il portera ainsi, d'une part, sur la législation prônant le développement de médicaments orphelins en Suisse que nous comparerons à celle d'autres pays, mais également, d'autre part, sur les politiques de remboursement des médicaments orphelins par les assurances. Dans un troisième temps, finalement, nous évoquerons le cas de ce procès autour du remboursement d'un médicament orphelin. L'arrêt qui en a découlé cristallise bien les différentes problématiques autour du

médicament orphelin et des maladies rares, ce qui donne à la décision du Tribunal fédéral une portée d'autant plus tragique.

Toutefois, nos propos resteraient bien vides de sens s'ils n'étaient corroborés, assentis et approuvés par les témoignages que nous avons pu recueillir auprès de différents intervenants dans cette problématique. Au sein des bribes d'entretiens que nous intercalerons dans les différents chapitres résidera la conscience dont un pareil travail ne saurait se dispenser. Dans la partie méthodologie, nous reviendrons plus longuement sur ces personnes qui ont bien voulu nous accorder de leur temps pour répondre à nos nombreuses questions. Nous tenons ainsi à les remercier à nouveau pour leur collaboration ainsi que leur soutien.

2. Méthodologie

Dans ce travail d'immersion en communauté, le premier contact que nous avons eu avec les maladies rares s'est fait par l'intermédiaire du Dre Loredana D'Amato Sizonenko que nous avons contacté quelques mois avant le début de l'unité. Par la suite, elle a bien voulu devenir notre tutrice dans le cadre de ce projet, et c'est sur ses conseils que nous sommes allés le 19 février 2011 à la première journée internationale des maladies rares en Suisse qui se déroulait à Berne.

Lors de cette série de conférence, nous avons pu rencontrer pour la première fois des gens atteints de maladies rares et c'est là aussi que nous avons trouvé des personnes qui ont bien voulu nous accorder de plus amples interviews. Toutefois, nous intéressant particulièrement à la thématique des médicaments orphelins, c'est-à-dire des traitements des maladies rares, nous avons été obligé de passer une bonne partie de notre temps dans diverses documentations, bien souvent pour appuyer certains propos de nos interviewés.

Les références sur lesquelles nous nous sommes basés au cours de notre recherche proviennent de nombreuses sources : livres, articles de loi, sites internet officiels de différentes organisations ainsi que des publications sur Pubmed. Les livres concernant directement notre sujet sont rares, toutefois, l'un d'entre eux nous a semblé particulièrement pertinent, il s'agit de : « The voice of 12'000 patients » dont une version est consultable sur le site internet d'Eurordis, l'organisation européenne des maladies rares (www.eurordis.org).

Dans notre travail, nous avons aussi accordé une grande importance aux interviews que nous ont aimablement accordés différents intervenants sur la problématique du médicament orphelin et de la maladie rare. Pour cette raison, nous avons inséré des extraits de ceux-ci pour illustrer à chaque fois le thème abordé dans la rédaction. Les interviews complètes sont consultables en annexe.

Les personnes interrogées proviennent ainsi de différents milieux. Voici quelques lignes permettant de mieux les connaître.

Des patients et leur famille

Christoph P.

Il est le père de trois jeunes adultes souffrant de la maladie rare de Niemann-Pick de type C. Il s'agit ici d'une maladie génétique dite de surcharge lysosomale en lipides. Le type-C de cette maladie est

plus fréquent que les deux autres types, A et B, et a une physiopathologie radicalement différente ; cependant la prévalence minimale de cette maladie, même pour le type C reste extrêmement faible n'affectant qu'un enfant sur 120'000 naissances. Au niveau de la symptomatologie, nous retrouverons bien-souvent une hépatomégalie et/ou une splénomégalie, néanmoins, la maladie se caractérise la plupart du temps par une neurodégénérescence en particulier dans les formes de la maladie à apparition tardive comme cela est le cas pour les enfants de Monsieur P. Cette dégradation cérébrale se traduit par l'installation d'une démence à l'évolution imprévisible^{iv}.

Il existe un médicament qui peut être utilisé dans le cadre de la maladie de Niemann-Pick type C. Il s'agit du Miglustat^v ^{vi}, commercialisé sous le nom de Zavesca®. À la base, ce médicament est destiné au traitement de la maladie de Gaucher, également une maladie à surcharge lysosomale en lipides, mais comme nous le verrons avec Monsieur P., cela aura certaines conséquences au niveau de son remboursement par les assurances.

Nous avons entendu parler pour la première fois de Christoph lors de la journée internationale des maladies rares à Berne le 19 février 2011. À cette occasion, il avait présenté un court-métrage racontant la vie de sa famille ces dernières années et leur combat face à la maladie (consultable sur le lien : <http://vimeo.com/21961920>). Le diagnostic a été posé il y a tout juste un an chez ses 3 enfants après plusieurs années d'errance diagnostique. La conférence de Berne fut également pour lui l'occasion de dénoncer la condition des patients souffrant de maladies rares en Suisse. Il a fondé l'Association NP Suisse en février 2011 (www.npsuisse.ch)

Adrien et sa mère

Encore une fois, nous les avons rencontrés dans le cadre de la série de conférences à Berne. Adrien est un jeune sportif de 21 ans qui se prépare actuellement pour les Jeux Olympiques. Il a la maladie de Behçet, une forme de vascularite dont la prévalence en Europe est très variable, affectant une personne sur 40'000 à 100'000 ; elle est en revanche beaucoup plus fréquente au Moyen-Orient, en Turquie ainsi qu'au Japon (la fréquence pouvant atteindre une personne sur 230 à 1000). Les symptômes de cette maladie, ainsi que son évolution, sont extrêmement variables d'un patient à l'autre. Dans le cas d'Adrien, elle se manifeste par des hémorragies à répétition survenant aux niveaux oculaire et intestinal ainsi que par des ulcères, entre-autres dans la bouche, où ils se traduiront par ce qui est communément appelé des aphtes. Ces symptômes surviennent de manière imprévisible sous la forme de crises sporadiques, entre lesquelles seule une grande fatigue se fera ressentir.

Son diagnostic n'a été posé qu'après 4 années d'errance diagnostique pendant lesquelles il est passé entre les mains de divers spécialistes. Il bénéficie actuellement d'un traitement immunosuppresseur composé du Remicade® et de l'Imurel®. Ce dernier est pris en charge par l'assurance de base, alors que le remboursement du Remicade® est soumis à une réévaluation annuelle par le médecin conseil.

La maladie dont il souffre suscite une certaine incompréhension autour de lui, notamment de la part de l'entourage extérieur et du milieu médical. Au sein de la structure sportive dans laquelle il évolue, il souffre de l'indifférence et des préjugés de membres des autorités sportives. Il a même été exclu de son équipe sportive et abandonné par son comité de soutien.

Frédéric M.

Il s'agit, ici aussi, d'un père dont l'enfant souffre d'une maladie rare. Charlotte, sa petite fille âgée aujourd'hui de 6 ans est atteinte de la maladie de Sanfilippo. Celle-ci se caractérise par l'absence d'une enzyme impliquée dans le métabolisme des héparans sulfates, ce qui cause une dégénérescence neuronale progressive qui, à terme, mène à une mort précoce entre 10 et 20 ans. Il y a 4 types de maladie, A, B, C et D selon l'enzyme en question et Charlotte est atteinte de la forme C. Dans le monde on recense 4500 cas de la maladie de Sanfilippo mais l'on estime une prévalence bien plus élevée (1/70'000) si l'on tient compte de la probabilité que la maladie soit sous-diagnostiquée.

Au bout de 4 ans d'errance diagnostique, Frédéric crée la Fondation Sanfilippo (www.fondation-sanfilippo.ch), car il n'existait jusqu'à présent aucune association en Suisse relative à la maladie. Très engagé dans le combat contre la maladie de sa fille, il essaie infatigablement de lui trouver une thérapie. Ayant conscience de la course contre la montre dans laquelle sa famille est plongée par cette maladie, sa recherche d'un médicament pour Charlotte a fait de lui un expert de cette pathologie et l'a conduit, comme bien souvent dans les maladies rares, à tenter de nombreux essais thérapeutiques. Dans cette quête d'un traitement, il sera amené à participer à certains essais hasardeux, durant lesquels les médecins ainsi que les chercheurs ont bien souvent de la peine à prédire l'effet que peut avoir une substance utilisée.

Olivier Menzel, un chercheur



Le Dr. Olivier Menzel est le créateur de la fondation Blackswan (www.blackswanfoundation.ch), impliquée dans la recherche pour les maladies rares^{vii}. Ce généticien de formation est aujourd'hui en charge du laboratoire de recherche en chirurgie pédiatrique aux Hôpitaux Universitaires de Genève. Il est spécialisé en génétique humaine et biologie cellulaire et travaille notamment sur de la thérapie génique autour de maladies métaboliques rares touchant le foie. La raison pour laquelle nous l'avons contacté est ainsi évidente dans le cadre de notre travail, puisque le Dr. Menzel est à la fois chercheur et également impliqué dans la cause des maladies rares.

Samia Hurst, une éthicienne



Nous avons contacté le Professeur Samia Hurst, bioéthicienne et médecin, au sujet du procès ayant eu lieu autour du remboursement d'un médicament orphelin. Ce procès, comme vous le verrez dans la suite de ce travail, nous avait particulièrement interpellés de part les nombreuses considérations éthiques qui étaient associées à la décision du Tribunal fédéral. Ainsi, tout logiquement, nous avons voulu discuter de la question avec ce professeur d'éthique. L'interview qui en a résulté nous a non seulement aidé à mieux comprendre les fondements éthiques de l'argumentation développée dans l'arrêt du Tribunal, mais nous a également été très enrichissante du point de vue de la relation qu'entretient un médecin avec l'éthique. Terme auquel on associe bien souvent une réalité tout autre que celle qu'il définit, nous les premiers.

3. Développement de la thématique

3.1. Définition et prévalence des maladies rares

Une maladie rare est définie par une prévalence inférieure à 1 sur 2000 personnes^{viii}. La catégorie de maladie rare comprend entre 6000 à 7000 maladies selon les sources^{ix}. Ce type de pathologies affecte particulièrement les enfants du fait de leur caractère fréquemment congénital (et sont pour la plupart chroniques^x. En Suisse, les maladies ne sont pas considérées comme une priorité de santé publique et font l'objet de peu de recherche et de développement de traitements par les industries pharmaceutiques, ce pourquoi elles sont souvent qualifiées d'« orphelines » de recherche et d'intérêt du marché. Cependant, comme nous l'avons introduit, il existe une multitude de maladies rares ; ainsi, paradoxalement à la faible prévalence d'une maladie rare particulière, la prévalence globale est en fait élevée.

Les maladies rares sont par ailleurs caractérisées par une grande variabilité d'expression d'un individu à l'autre même au sein d'une même famille. Globalement, l'espérance de vie des malades est significativement réduite. Malgré leur diversité, les maladies rares possèdent des similarités telles qu'un caractère handicapant et psychologiquement lourd, menant souvent à une mort précoce. Les maladies rares sont souvent incurables par absence de traitement et sont difficiles à vivre.

Il est difficile également de chiffrer exactement le nombre total de personnes atteintes de maladies rares puisque celles-ci sont si nombreuses et qu'elles sont encore parfois sous-diagnostiquées ou méconnues. Rappelons aussi que chaque jour, une nouvelle maladie rare est apportée dans la littérature. Néanmoins, si l'on compte en Europe tous les patients concernés et correctement diagnostiqués, on obtient alors un pourcentage de 6 à 8% dans la population européenne, ce qui représente à peu près 30 millions de malades ; ce sont les résultats qu'une étude menée par Eurordis^{xi}, l'organisation européenne des maladies rares, présentée plus loin, a montré il y a quelques années. À partir de là, il est possible d'extrapoler ces 6 à 8% à l'échelle de notre population, ce qui représenterait environ 500'000 personnes vivant avec une maladie rare en Suisse. En allant encore plus loin, cela représenterait 475 millions de personnes dans le monde entier (figure 1). Ainsi, face à ces chiffres assez impressionnants, on comprend à quel point les maladies rares représentent une problématique de santé publique majeure, hélas peu considérée dans certains pays tels que la Suisse, et bien d'autres encore.

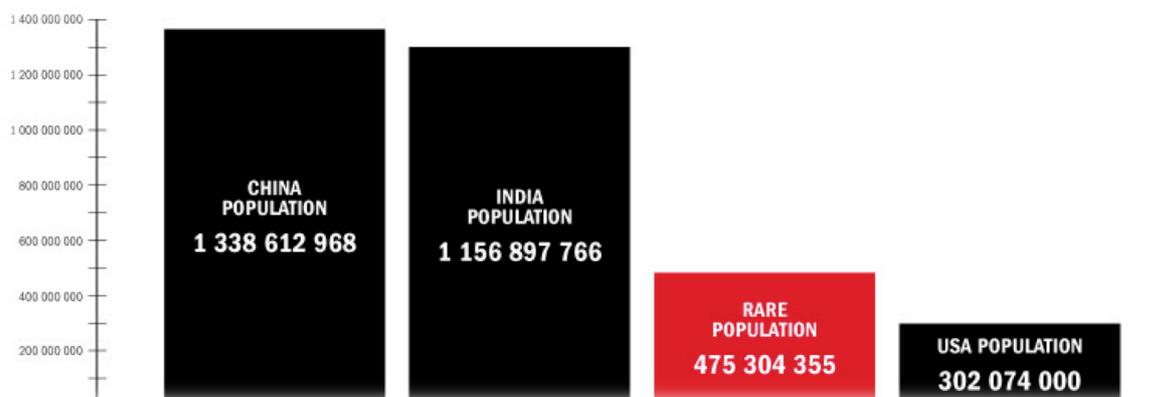


Figure 1 Illustration du fait que, mesurée à l'échelle mondiale, la population atteinte d'une maladie rare qui s'élève à environ 475 millions d'individus, représenterait la troisième plus importante communauté après la Chine et l'Inde.

3.2 Les patients et leur maladie rare : comment le vivent-ils ?

« *Les patients sont les experts de leur maladie* »^{xii}. Il est donc tout logique que l'on débute ce tour d'horizon de la thématique des maladies rares avec ses principaux intervenants.

3.2.1 L'isolement

« *The enjoyment of the highest attainable standard of health is one of the fundamental rights of every human being without distinction of race, political belief, economic or social condition* »^{xiii}

Obstacles rencontrés par les patients souffrant de maladies rares^{xiv}

- Manque de connaissances scientifiques sur leur maladie
- Difficulté d'accès à un bon diagnostic
- Délai du diagnostic
- Défaut d'une prise en charge multidisciplinaire appropriée
- Défaut de qualité de l'information et du soutien au moment du diagnostic
- Conséquences sociales injustifiées
- Inégalités et difficultés de l'accès aux soins
- Perte de confiance et insatisfaction dans les services médicaux et sociaux
- Refus de traitements par les personnels de santé

Tableau 2 Résumé tiré du livre « *The voice of 12'000 patients* ». Nous nous permettons de rajouter à cette liste les difficultés de remboursement par les assurances ainsi que l'indisponibilité de médicaments orphelins qui tous deux jouent un rôle tout aussi important dans la discrimination des personnes concernées, comme nous le montrerons dans la suite de notre travail.

Le dénouement dans lequel se retrouvent socialement les patients atteints de maladies rares s'est particulièrement manifesté lors de nos interviews sous trois formes assez caractéristiques. En premier lieu, il s'agit d'un délaissement par le monde médical qui peut certes avoir certaines sources dans la méconnaissance compréhensible des 8000 maladies rares connues à ce jour, mais on verra qu'il est parfois dû aussi à la rigidité psychique de certains médecins. En second lieu, le problème vient de la difficulté du malade à exprimer sa pathologie aux yeux de son entourage, là encore, la méconnaissance du public peut être à la source de nombreuses gênes et incompréhensions. En troisième lieu, la maladie rare sera également handicapante dans la vie en société, cela sera particulièrement frappant avec Adrien qui a connu une sorte de stigmatisation de la part de ses autorités sportives. C'est avec ses propos que nous débiterons donc ce chapitre. Nous discuterons de la stigmatisation au niveau des assurances dans une prochaine section.

« Au début, quand on vient avec nos premiers symptômes, on n'est pas vraiment pris au sérieux, on croit que j'ai des problèmes psychologiques [...] on marche un peu dans l'ombre et l'on se dit que ouais, c'est peut-être moi qui exagère. ». Adrien, que nous avons rencontré à la conférence de Berne, nous racontait cela au sujet de son errance diagnostique qui avait duré 4 ans et pendant laquelle il passait sans cesse d'un médecin à l'autre ou encore d'urgences en urgences ; « après toutes ces années, c'est après que l'on réalise que ce n'est pas coordonné, que tout se fait par secteur. Après une opération du genou, je suis sorti avec des douleurs au ventre, la douleur du genou étant masquée par la douleur du ventre. Les infirmiers ne s'en inquiétèrent guère, ils géraient le genou et pour le ventre, j'allais voir ça quand je sortirai. J'avais la pompe à morphine pour le genou mais je souffrais terriblement du ventre, j'ai passé des nuits blanches durant 10 jours ». Les structures de soin n'étant visiblement pas adaptées à la prise en charge complexe que nécessite les patients atteints d'une maladie rare, des situations aussi frappantes que celle qui nous est racontée ici par Adrien nous ont été souvent rapportées lors d'autres de nos interviews :

« Malheureusement, je pense qu'il y a tout un problème de sensibilisation vis-à-vis des maladies rares chez les médecins en Suisse, par exemple dans le cadre de la formation continue de ces derniers ». Frédéric M.

« L'idéal serait d'avoir un spécialiste en maladies rares avec une base de données. Et il faut également que le médecin ou pédiatre se pose la question, si oui ou non il y a quelque chose. Il faut qu'il arrive à bien faire la différence sur le bienfondé des craintes des patients ». Frédéric M.

Le père de la petite Charlotte se réfère ici à l'errance diagnostique de 4 ans que la famille a connue, pendant laquelle ils ont été envoyés d'un spécialiste à l'autre avant d'avoir un diagnostic. Il a fallu insister auprès de chacun de ces médecins afin que le cas de Charlotte soit pris au sérieux :

« Du coup, on est allé voir notre pédiatre, mais celle-ci n'était pas familiarisée avec les maladies rares. Par la suite, on a changé de pédiatre, une neuropédiatre qui ne trouve pas d'anomalies neurologiques mais qui nous conseille tout de même d'aller voir un généticien ».

Plus inquiétant, comme nous le disions, les médecins, qui sont confrontés à ce genre de situations déroutantes, ont quelques fois des attitudes inadéquates. Celles-ci peuvent se traduire par une remise en question de la maladie dont souffre le patient, en invoquant notamment une étiologie psychique aux symptômes qui leur sont présentés : « Monsieur, vous êtes aussi malade, c'est moi qui ai fait des études et pas vous ! », tels étaient les propos blessants dont écopa monsieur P. de la part d'un médecin, du fait de son insistance à vouloir chercher une explication rationnelle et non une origine psychique aux maux dont souffraient ses enfants. De même, on a voulu le mettre à l'écart sous prétexte qu'il s'impliquait trop dans la situation de sa fille : « d'autres ont même avancé des aspects juridiques comme : votre fille est majeure, ne vous en mêlez pas ! Or sans aide, elle ne s'en sort pas ».

Comme bien souvent pour les personnes souffrant de maladies chroniques, car n'oublions pas que les maladies rares sont pour la plupart chroniques^{xv}, elles ont de la peine à exprimer leur souffrance aux yeux de leur entourage et à ceux du public. Ici, Adrien exprime cette difficulté : « je voyais mes parents ou ma copine qui au final, étaient plus mal que moi ! », ou encore « Le plus dur c'est par

rapport aux autres, c'est de se dire que l'on doit faire plus pour être au même niveau. Ça me dégoutait ». Adrien ajoutait encore : « *je ne voulais pas qu'on me prenne pour quelqu'un qui se plaint tout le temps* ». La chose est d'autant plus difficile, puisqu'à cela se mêle également la méconnaissance du grand public ; même lorsque l'on prend la peine de s'informer d'une maladie rare par internet, la réalité du patient peut être tout autre : « *En plus si tu regardes sur internet, les premiers symptômes sont les aphtes bipolaires (affectant à la fois la bouche et l'appareil génital) alors voilà...les gens vont tout de suite croire que j'ai tout ça. [...] En plus même si tu dis aux gens oui j'ai des aphtes mais que dans la bouche, ils vont se dirent ah oui il dit ça mais il en a !* ». Il semble ici évident que l'information mise à disposition sur internet soit souvent sujette à une mauvaise interprétation par un bon nombre de personnes. En effet, d'un point de vue clinique, la variabilité interindividuelle est une des notions importante à prendre en compte, ce que le profane et même quelques fois les membres du corps médical tendent à oublier.

La solitude inhérente à la condition de ces personnes se fait également ressentir face à l'indifférence dont font preuve beaucoup d'institutions. Pour Adrien, ce problème a été particulièrement flagrant dans son rapport avec les différentes structures sportives, comme son équipe initiale ainsi que le comité de soutien à la participation aux Jeux Olympiques : « *C'est hyper frustrant de se faire foutre dehors parce qu'on dit que t'es pas un sportif, juste parce que tu as l'étiquette de malade* ». La mère d'Adrien sur ce point renchérit : « *Les dirigeants ont attendus le moment opportun pour l'évincer. Il ne pouvait pas faire un test d'effort une fois, malgré un certificat. Les gens disaient qu'étant donné qu'il ne pouvait pas faire le test à l'effort, il ne pouvait pas naviguer, alors que sous cortisone, il faut éviter de trop stimuler le muscle, sous risque de déchirure. Après une autre absence d'Adrien à cause d'une hospitalisation, il a dû donner encore un autre certificat médical. Du coup, un dirigeant a ouvert le certificat médical et a téléphoné au médecin. Ce dernier disait qu'il fallait garder Adrien encore pour une année dans l'équipe, le temps que le traitement fasse pleinement effet, alors que le dirigeant disait qu'il faut motiver Adrien pour qu'il ne navigue plus, car il ne veut pas de malade. Le médecin a refusé en disant qu'on ne peut pas aller à l'encontre du certificat médical. Le dirigeant a dit qu'il trouverait un autre moyen* ».

3.2.2 L'impact du diagnostic

Ici, nous voudrions accorder un peu de temps aux conséquences psychologiques que peut avoir la découverte d'un diagnostic, car elles illustrent le trouble émotionnel vécu par les patients durant toute l'errance diagnostique ainsi que l'isolement social. Avec l'interview d'Adrien, nous nous sommes rendu compte de toute l'importance que pouvait avoir l'annonce du diagnostic pour un patient. En effet, chez Adrien, avoir un diagnostic lui a permis de donner une certaine légitimation aux symptômes dont il souffrait depuis 4 ans et dont il commençait à douter du bien fondé. Le diagnostic en poche, un espoir de guérison était finalement permis : « *Pour moi c'était un soulagement, enfin on allait chercher dans la bonne direction. Enfin ça ira mieux. Ca me soulageait aussi car ça confirmait que j'avais bien quelque chose ! Car à la fin, on espérait vraiment avoir quelque chose* ». Ce soulagement que nous décrit Adrien, on l'a retrouvé également chez monsieur P. qui disait dans une interview du journal NZZ^{xvi} que la pose du diagnostic avait été à la fois un choc et un soulagement. Nous pensons qu'en raison de la longue errance diagnostique que subissent ces patients avant d'obtenir un diagnostic, celui-ci doit représenter un soulagement pour de nombreuses personnes souffrant de maladies rares.

3.2.3 L'errance diagnostique en chiffres

Diseases	Delay in diagnosis for 50% of patients (% of respondents) *		
	Without misdiagnosis	With non-psychological or non-psychiatric misdiagnosis	With psychological or psychiatric misdiagnosis
TS	3 months (62%)	12 months (33%)	3.5 years (5%)
CF	3 months (52%)	12 months (47%)	24 months (1%)
DMD	1 year (69%)	2 years (22%)	3 years (9%)
CD	1 year (49%)	2 years (44%)	6 years (7%)
MFS	1 year (74%)	9.5 years (24%)	14 years (2%)
FRX	2 years (58%)	3.6 years (24%)	4.6 years (18%)
PWS	2.5 years (66%)	5 years (30%)	10 years (4%)
EDS	16 years (44%)	16 years (45%)	22 years (11%)

Tableau 3 Faux diagnostic et délai du bon diagnostic, errance en lien avec le type de faux diagnostic. *Abréviations* : TS : Sclérose tubéreuse de Bourneville ; CF : cystic fibrosis (mucoviscidose) ; DMD : dystrophie de Duchenne ; CD : Crohn's disease ; MFS : Marfan syndrome ; FRX : Fragile X syndrome ; PWS : syndrome de Prader-Willi ; EDS : Ehlers-Danlos syndrome. ^{xvii}

Sur la thématique de l'errance diagnostique associée aux maladies rares, certaines études ont été menées. Dans le tableau ci-dessus, nous avons le résultat de l'une d'entre elles. Il s'agit d'une grande étude de cohorte menée par Eurordis sur 17 pays européens à l'aide de questionnaires envoyés aux organisations de patients mais également directement aux patients. Certains des résultats proviendront également de la Suisse. Les analyses statistiques ont, elles, été faites par l'Inserm, l'institut national de la santé et de la recherche médicale en France. Le tableau ci-dessous résume la méthodologie de recherche employée par Eurordis.

	EurordisCare1	EurordisCare2	EurordisCare3
Date of execution	Nov 2002-Apr 2003	Sept 2003-June 2006	May 2006-April 2008
Source of information	Patient organisations	Patients	Patients
Length of questionnaire	16 pages	4 pages	4 pages
Number of diseases covered	6	8	16
Patient organisations involved	50	70	130
Countries covered	17	16	22
Languages of questionnaire	6	12	15
Responses	50 patient organisations	5980 patients (18 000 questionnaires distributed by patient organisations)	5995 patients (20 000 questionnaires distributed by patient organisations)

Tableau 4 Résumé de la méthodologie mise en œuvre par Eurordis dans la recherche d'informations à propos des patients atteints de maladies rares^{xviii}.

Les patients diagnostiqués pendant la période prénatale et néonatale ont été exclues de ce tableau des résultats. La première évidence que l'on peut tirer des résultats qui nous sont présentés est le lien existant entre l'éventualité d'un mauvais diagnostic et la durée totale d'errance diagnostique. Cependant, les auteurs du rapport ont admis n'avoir pu mettre clairement en évidence un lien statistiquement significatif. Par contre, la relation entre un mauvais diagnostic d'ordre psychologique et le délai d'errance diagnostique a été clairement mis en évidence dans l'étude : « *In the case of psychological or psychiatric misdiagnosis, respondents reported delays 2.5 to 14 times longer than those who initially received a correct diagnosis* »^{xix}. Un mauvais diagnostic constitue un véritable obstacle pour l'obtention d'un diagnostic par le patient: « *Patients who initially received a false psychological or psychiatric diagnosis experienced longer delays in diagnosis, suggesting that this type of diagnosis introduced yet an even greater barrier for patients before the quest for correct diagnosis could be resumed* »^{xx}.

En se basant toujours sur cette étude, certaines explications possibles à l'errance diagnostique peuvent être déduites dans le cas particulier des maladies rares. La principale source de ce problème se situerait au niveau du système de santé dont les différents membres, en particulier les médecins, ne seraient pas préparés à la prise en charge de ces patients, en partie du fait d'une formation inadéquate et même d'un manque d'intérêt. Cela se traduirait effectivement par une insatisfaction des personnes concernées que l'on a pu ressentir durant notre travail, comme nous l'avons mis en évidence dans la précédente section.

3.2.4 Les structures non-étatiques autour des patients

Les personnes atteintes de maladies rares ainsi que leur famille, comme cela se dénotera encore tout au long de ce travail, pâtissent d'un grand isolement, que ce soit du fait de la méconnaissance des médecins vis-à-vis de leur maladie ou encore du fait de l'Etat qui montre bien souvent une inadéquation de ses structures de santé pour la prise en charge des maladies rares, mais également de l'ignorance du grand public.

Quoi qu'il en soit, lorsque l'on se propose d'étudier les acteurs agissant autour des maladies rares et même du développement du médicament orphelin, c'est tout logiquement que l'on doit décrire également les associations de patients. En effet, comme on le verra tout particulièrement dans l'interview que nous a accordée Frédéric M., les patients ainsi que leur famille sont bien souvent des acteurs très actifs dans l'élaboration de médicaments orphelins, et ils seront même quelques fois produits sous leur initiative.

C'est pour cela que nous allons prendre le temps de découvrir avec vous quelques-unes de ces structures issues bien souvent à la base de l'initiative d'une poignée de personnes.

Il existe effectivement à travers le monde de nombreuses associations défendant et soutenant la cause d'une maladie rare particulière. Ces associations sont d'une importance capitale pour les personnes affectées, puisque la rareté de leur condition suscite la plupart du temps très peu d'intérêt, qu'il soit au niveau scientifique, politique, économique ou social. L'isolement qui en découle ainsi chez les personnes touchées est très profond, mais heureusement quelque peu soulagé grâce en premier lieu à ces associations qui sont à leur écoute. D'autres rôles sont bien entendus aussi envisagés dans la mesure du possible, tels que la promotion de la cause des maladies rares ainsi qu'une certaine pression auprès des politiques.

En Suisse, on recense une centaine d'associations de maladies rares. Il y a par exemple l'association NP Suisse (celle de la maladie de Niemann-Pick en Suisse), présidée entre autres par Christoph P.,



que nous avons interrogé. Persuadé que les patients et les associations pourraient améliorer la situation des maladies rares au niveau politique, il nous confia malgré tout que cette action ne serait pas suffisante : « *il faut surtout que les politiciens soient réceptifs* »

Le soutien moral ou matériel apporté aux familles concernées par une maladie rare n'est de loin pas suffisant. En effet, pour essayer de résoudre au mieux cette problématique, plusieurs aspects doivent être tenus compte : tout d'abord, des fonds sont nécessaires afin d'inciter la recherche, le développement de programmes thérapeutiques ou, dans le meilleur des cas, celui de médicaments orphelins, par les firmes pharmaceutiques. Ensuite, une solidarité à l'échelle nationale entre divers organismes, est essentielle : elle permet non seulement de faire pression auprès des politiciens, afin qu'ils mettent en place une législation conforme à l'équité de l'accès au soin, mais aussi de mieux coordonner le système de santé, pour une prise en charge plus adéquate des patients. Toutes ces actions se font tant bien que mal par l'intermédiaire de différents organismes, présentés ci-après.

Alliances : le rôle des patients

En Suisse, l'alliance des maladies rares **ProRaris** a récemment vu le jour au mois de juin 2010. Elle comprend une trentaine d'associations suisses de maladies rares. Ses objectifs principaux sont de :

- réunir les associations de maladies rares afin que les patients isolés se regroupent en force et puissent participer activement à la mise en place de politiques les concernant ;
- promouvoir la recherche ;
- faire connaître et reconnaître la maladie.



ProRaris a organisé la première journée internationale des maladies rares en Suisse à Berne, le 19 février 2011. Ce jour-là, nous avons pu assister aux témoignages en lien avec la problématique des maladies rares de patients, famille de patients, professionnels de la santé et politiciens. C'est ici que nous avons pu rencontrer une partie des personnes que nous avons interrogées.

En Europe, **Eurordis** existe depuis 1997, soit quelques 16 années en avance par rapport à l'alliance des maladies rares en Suisse. Elle est dirigée par les patients eux-mêmes et comprend des organisations représentantes de plus de 469 maladies rares parmi 45 pays, dont la Suisse fait partie.



La mission d'**Eurordis** est, similairement à **ProRaris**, de réunir les associations de maladies rares de toute l'Europe, être le porte-parole européen et combattre l'impact de la maladie auprès des patients dans l'espoir d'améliorer leur qualité de vie.

Fondations

La **Fondation BLACKSWAN** est récemment née de la volonté du Dr Olivier Menzel avec la collaboration des membres du service de chirurgie pédiatrique de l'hôpital des enfants de Genève. L'objectif principal est de soutenir une recherche active sur les maladies rares et orphelines, à l'échelle nationale mais aussi internationale.



La **Fondation Gebert Rűf Stiftung** a été fondée en 1997 en Suisse. Son objectif principal est de financer divers projets de recherche, dont notamment dans le domaine des maladies rares, pour lesquelles la fondation verse annuellement 2 millions de francs suisses.

La **Fondation Sanfilippo** est la première et unique « association » de la maladie de Sanfilippo en Suisse, née de la volonté de Frédéric M., le père de la petite Charlotte, 6 mois après son diagnostic, en août 2008. Les objectifs sont de favoriser, développer, financer et promouvoir la recherche autour de cette maladie.



Une structure étatique

Orphanet (www.orphanet.ch) est une base de données internationale regroupant les maladies rares connues ainsi que les médicaments orphelins existants et les associations dans chaque pays. En Suisse, sa gérance est assurée par le Dr Loredana D'Amato Sizonenko : « *Orphanet est un serveur d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins en libre accès pour tous publics. Il offre des services adaptés aux besoins des malades et de leur famille, des professionnels de santé et des chercheurs, des associations et des industriels* ». Cette plateforme informatique permet de centraliser l'information afin de mieux informer les malades, les médecins et tout autre public. C'est une étape d'organisation importante puisqu'elle permet de regrouper les diverses



connaissances et aspects de maladies rares à l'échelle internationale.

3.2.5 L'engagement des patients

Dans les trois cas que nous avons rencontrés au cours de ce travail, nous avons pu constater que les patients atteints de maladies rares et leur famille ont dû insister auprès des médecins afin d'obtenir un nom à mettre sur leur maladie. Frédéric M. nous racontait à ce propos que la pose du diagnostic de Charlotte n'avait pas été des plus simples. En effet, un diagnostic avait pu être posé : *« parce qu'on insistait auprès de notre pédiatre, qu'on a changé de pédiatre et qu'on est tombé sur un généticien qui connaissait la maladie »*. Néanmoins, le combat de certaines familles ne s'arrête pas là. Par exemple, la famille M. s'investit par l'intermédiaire de leur fondation dans la recherche d'un médicament orphelin : *« aujourd'hui, dans notre travail en tant que fondation, on va de notre côté parcourir les publications scientifiques pour faire en sorte que ces recherches fondamentales puissent au moins arriver à un stade préclinique »*.

L'investissement de familles de patients les conduira dans des domaines très expérimentaux de la science médicale, ce qui ne sera pas sans risques pour leurs enfants essayant ces thérapies, ce dont monsieur M. a parfaitement conscience. Ainsi, il nous disait à propos des doses de ces médicaments expérimentaux qu'il devait donner à sa fille, qu'il les donnait : *« au petit bonheur la chance ! C'est pour cela que l'on joue avec la vie de nos enfants. On commence toujours par des doses très faibles, mais on ne sait pas si ça a un effet délétère au moment où l'on donne ou si ça a un effet bénéfique »*.

La situation de Charlotte est si urgente du fait de l'espérance de vie réduite à laquelle la destine sa maladie que les considérations éthiques ou encore légales sont mises de côté, comme nous le dit encore ici son père : *« Clairement, pour les familles, l'éthique passe après. Dans le cadre de Sanfilippo où l'espérance de vie est de 10 à 20 ans, si l'on doit attendre l'autorisation d'un comité d'éthique, la vie de mon enfant sera déjà passée »*.

De ce fait, vous l'aurez compris, le développement d'un médicament orphelin est pour certains malades une question essentielle, c'est pour cela que nous allons l'aborder dans la prochaine section.

3.3 Le développement d'un médicament

Comme nous l'avons vu dans le précédent chapitre, des parents de patients tels que Frédéric M. œuvrent par l'intermédiaire de fondations dans le but de permettre à un médicament orphelin d'arriver sur le marché. Cependant, développer un médicament destiné à soigner une maladie rare dont ne souffrent souvent que quelques personnes sur Terre, n'est pas toujours chose aisée. En conséquence, nous nous intéresserons d'abord dans cette section aux étapes de développement d'un médicament en général, pour ensuite trouver à quels niveaux se situent les obstacles dans le cas du médicament orphelin. On verra en toute fin de ce chapitre que certains aménagements particuliers pour le médicament orphelin peuvent être envisagés.

Le développement d'un médicament n'est pas une mince affaire. A l'heure actuelle, il faut compter en moyenne douze ans et un milliard de francs pour passer de la simple idée jusqu'à la mise sur le marché du médicament.

Tout commence par l'identification de la molécule cible impliquée. Ensuite, il faut trouver des composés chimiques pouvant influencer cette molécule. Pour cela, les entreprises pharmaceutiques disposent d'un nombre très élevé de substances. Après une panoplie de tests, seul une vingtaine de

principes actifs vont être sélectionnés pour un développement futur. Ces substances seront testées en laboratoire pour des tests précliniques à l'aide de cultures de cellules ou sur des modèles animaux. Au final, environ 10 de ces principes actifs vont pouvoir être sélectionnés pour les études cliniques ; ces dernières se divisent en quatre phases :

- Phase I : chez une dizaine de patients volontaires sains suivis de très près, on cherche à mieux connaître le mécanisme d'action de la molécule, sa pharmacocinétique et le mécanisme de tolérance lié à celle-ci.
- Phase II : si aucun effet indésirable n'est constaté, la substance va être administrée à des sujets malades, une petite centaine si possible. Certains recevront la substance en question, d'autres uniquement un placebo. On cherchera ici également à connaître la dose optimale à administrer.
- Phase III : ici, les études sont de plus grande envergure, il y a généralement un millier ou plus de patients englobés dans cette dernière. A ce stade, il ne reste généralement plus qu'un seul produit.

Si tous les résultats sont probants, l'entreprise pharmaceutique peut faire une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). La documentation à fournir est conséquente et la phase d'autorisation peut durer plus d'une année. En Suisse, c'est Swissmedic qui, en tenant compte des notions d'efficacité et d'adéquation, peut délivrer cette autorisation. Derrière le terme d'efficacité, on entend que la valeur thérapeutique du médicament ait été prouvée avec une rigueur certaine à travers des essais cliniques aux contrôles très stricts.

Une fois l'AMM délivrée et le médicament homologué, on passe à la phase IV. A ce stade, le médicament peut être librement prescrit. On surveillera ici, l'apparition d'effets secondaires ou encore si le spectre d'action du médicament peut être élargi. A cet effet, la notice sera constamment ajustée aux nouvelles connaissances autour du médicament.

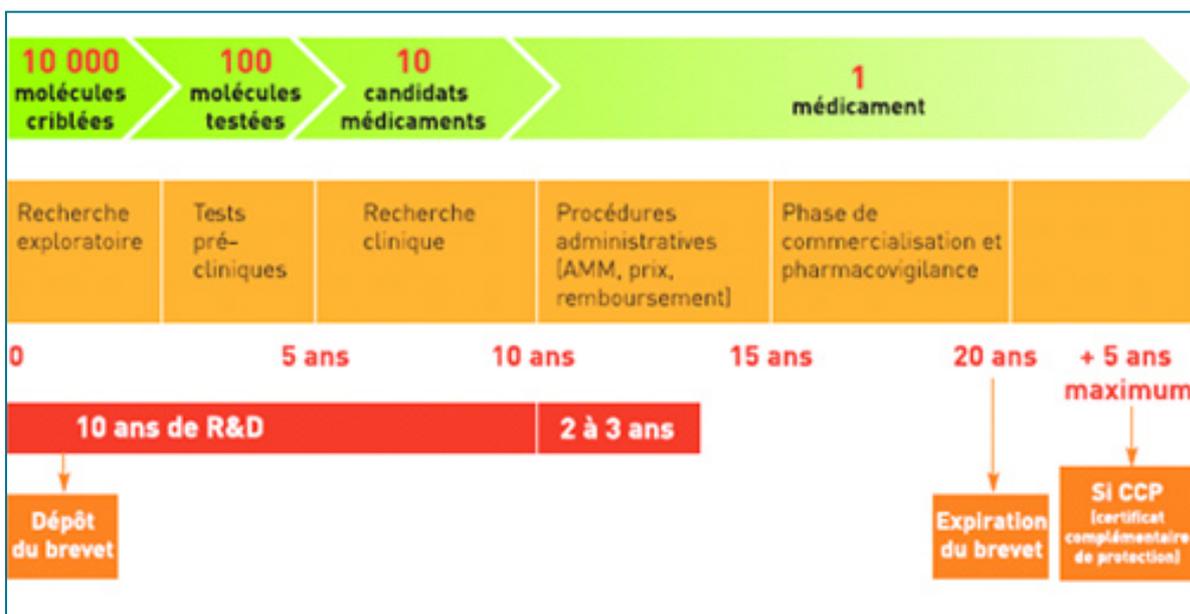


Figure 1. Développement d'un médicament. Interpharma. (2008). *L'accès au marché d'un médicament*.^{xxi}

Il existe cependant des exceptions (on en distingue trois), où l'on peut passer directement de la phase II à la phase IV. Nous n'avons pas trouvé de législation en Suisse concernant ces exceptions,

mais celles-ci sont notamment présentes en Europe. Ces dernières ont une grande importance pour tous les médicaments destinés à soigner des populations orphelines de recherches dont les patients atteints de maladies rares. Ceux-ci, de par leur faible nombre, ont beaucoup plus de difficultés pour plusieurs raisons.

Tout d'abord nous pouvons évoquer le manque d'intérêt et de recherche des entreprises pharmaceutiques à produire un traitement destiné à soigner une maladie qui touche si peu de personnes, car le retour sur investissement est trop faible. Cependant, comme nous allons le voir plus en détail ultérieurement, cette situation commence à changer, mais il reste encore toujours un grand gouffre quand il s'agit de passer de la recherche fondamentale aux essais cliniques, comme nous l'ont évoqué Frédéric M. ou encore Oliver Menzel : *« au niveau fondamental, il y a des choses qui se font, ce n'est pas extrêmement cher. Le problème, c'est qu'il manque après le fameux pont entre la fondamentale et la clinique. C'est toujours très dur de mettre de l'argent sur quelque chose que les personnes ne connaissent pas, comme les maladies rares. »*. Par ailleurs, un faible travail de recherche est fait autour de la maladie, on a donc peu de données scientifiques, pourtant importantes pour recevoir une autorisation de mise sur le marché, ce qui a interpellé le Dr. Menzel *« je trouvais aberrant que l'on décide que certaines recherches soient plus valables que d'autres simplement par un manque de cas existants. Au contraire, c'est le grand paradoxe, parce que l'on sait que comprendre une pathologie causée par un seul gène aide bien souvent à la compréhension de la fonction du gène, du génome et des mécanismes généraux. »*. S'ajoute bien évidemment à cela la difficulté à effectuer des études cliniques de qualité avec un nombre restreint de patients.

Pour en revenir à ces exceptions simplifiant la mise sur le marché d'un médicament en Europe, celles-ci peuvent tout de même être d'une utilité non négligeable pour des patients atteints de maladies rares en Suisse. Lors de notre démarche, nous avons par exemple rencontré le père d'un enfant souffrant d'une maladie congénitale rare qui, par défaut de traitements sur le marché en Suisse, se fournit par internet de différents médicaments autorisés à la vente dans d'autres pays.

Ces produits thérapeutiques, pour la plupart, ont donc dans ces pays reçus ces approbations simplifiées.

3.3.1 L'approbation conditionnelle^{xxii}

L'approbation conditionnelle concerne les médicaments, dont les bénéfices ont été prouvés dans les premières études cliniques et qui se trouvent être les seuls à pouvoir faire face à certains symptômes et/ou maladies. Si les tests précliniques sont de très bonne qualité avec des effets bénéfiques prometteurs, ils peuvent recevoir l'approbation conditionnelle par la CHMP européenne (Committee for Medicinal Products for Human Use) pour qu'ils passent directement en phase IV.

Au cours de cette approbation conditionnelle, la compagnie pharmaceutique doit fournir un suivi précis du médicament pour étudier les effets du médicaments dans différents groupes, déceler d'éventuels effets indésirables, confirmer les résultats des analyses précédentes ou encore soumettre régulièrement des rapports à l'autorité compétente.

Cette approbation est utile pour certains traitements d'urgences, des maladies chroniques et bien évidemment pour les médicaments rares, où bien souvent, il n'existe que peu souvent des traitements efficaces.

L'approbation a une validité d'une année devant être renouvelée annuellement.

3.3.2 Les circonstances exceptionnelles^{xxiii ; xxiv}

Dans certains cas, la mise sur le marché d'un médicament a besoin de mesures exceptionnelles. Dans le cas de certaines maladies extrêmement rares par exemple, le nombre de patient est si restreint et les connaissances scientifiques encore trop faibles, que les premières phases des tests cliniques ne peuvent aboutir. Il faut donc permettre aux substances testées de passer outre certains impératifs de pharmacovigilance.

Dans d'autres cas, les connaissances scientifiques ne sont pas suffisantes pour prouver le bienfait d'un médicament.

Le dernier cas de figure dans ces circonstances exceptionnelles, sera celui de ces médicaments pour lesquels si on devait effectuer des test cliniques pointus, des problèmes éthiques se poseraient.

La prescription d'un médicament mis sur le marché dans ces circonstances dites exceptionnelles se fait avec une supervision stricte.

3.3.3 L'usage compassionnel^{xxv}

Lorsque l'on se trouve dans une impasse thérapeutique, qu'il n'existe pas de traitements efficaces pour soigner une affection, on peut prescrire à ces patients des médicaments n'ayant pas encore d'AMM. Le financement des substances reste ici à la charge du fabricant.

3.3.4 L'historique des législations visant à promouvoir l'élaboration de médicaments orphelins à l'étranger^{xxvi xxvii}

Comme vous l'aurez compris, pour arriver sur le marché, les médicaments orphelins nécessiteront des incitations de l'état. Puisque sans elles, investir dans un médicament orphelin reviendrait pour une entreprise pharmaceutique à perdre de l'argent. Avant de voir ce qu'il en est en Suisse de ces incitations étatiques, faisons un bref survol de leur historique à l'étranger.

La première avancée qui a été faite dans le domaine de l'incitation étatique au développement des médicaments orphelins vient des Etats-Unis avec l'« Orphan Drug Act ». Cette avancée apparue en 1983 a été en grande partie l'œuvre des associations de patients regroupées au sein de NORD, *the National Organisation of Rare Disorders*. Les efforts de lobbying déployés par cette organisation ont abouti en une série de mesures étatiques qui, non seulement fournissent une assistance aux entreprises désirant développer un médicament orphelin, mais leur donnent également de nombreux avantages lorsque leur médicament orphelin arrive sur le marché. Seront ainsi concernés les médicaments destinés à soigner des maladies dont souffrent moins de 200'000 Américains et pour lesquelles il n'existe pas d'autres médicaments sur le marché. Pratiquement, un bureau spécialisé dans les médicaments orphelins a vu le jour au sein de la FDA (Food and Drug Association), l'équivalent de Swissmedic: il s'agit de l'office du développement des médicaments orphelins aux États-Unis (« Office of Orphan Product Development »). Ce bureau fournit, dans un premier temps, une assistance au protocole d'élaboration du médicament orphelin sous la forme d'avis d'experts, ceci dans le but d'assurer que le médicament orphelin puisse, malgré les limitations liées au faible nombre d'individus bien souvent atteint par la maladie rare concernée, arriver sur le marché tout en respectant les procédures de validation que doivent suivre tout médicament. Autrement, ce bureau dispose également d'un budget à partir duquel, il pourra fournir un soutien financier direct. Dans un second temps, lorsque le médicament orphelin est finalement approuvé, et non seulement désigné comme auparavant, le fabricant bénéficiera d'une exclusivité de 7 ans sur le marché. Durant ces sept années, aucun médicament concurrent ne sera accepté, à moins qu'il ne fasse preuve d'une plus

grande efficacité clinique ou que l'entreprise produisant le médicament orphelin ne soit plus en mesure de répondre aux critères de quantité et de qualité souhaités. Par ailleurs, l'entreprise produisant un médicament orphelin aux Etats-Unis aura également droit grâce à l'« Orphan Drug Act » à de nombreux avantages fiscaux comme un report de 50 % des coûts de recherche et de développement sur les taxes.

Par la suite, le Japon en 1993 ainsi que l'Australie en 1998 ont suivi l'exemple américain, en apportant cependant certaines modifications au modèle qu'est l'« Orphan Drug Act ». Ainsi, pour le Japon, le médicament orphelin est destiné à soigner des maladies dont souffrent moins de 50'000 Japonais, ce qui, reporté à la population japonaise, donne une prévalence d'une personne sur 2'500, prévalence qui est à peu près équivalente au seuil de la maladie rare institué aux Etats-Unis. L'Australie a, elle aussi, mis en place une série de mesures visant à augmenter le nombre de médicaments orphelins sur le marché, mais à la différence du Japon et des Etats-Unis, la prévalence d'une maladie rare est bien inférieure à une personne sur 2500, il s'agira d'environ 1,2 personnes sur 10'000. Autrement, la « Therapeutic Goods Administration », équivalent australien de la FDA américaine est en étroite collaboration avec celle-ci, ce faisant, de nombreux médicaments orphelins approuvés par la FDA le seront également par la TGA. Encore contrairement au Japon et aux Etats-Unis qui fournissaient une compensation aux frais de recherche et de développement investis par les fabricants, l'Australie ne fournira pas un tel service, cependant, la procédure de désignation du médicament orphelin sera gratuite en Australie.

L'Europe, elle, dispose de pareilles mesures incitatives depuis 1999 et a créé un comité de désignation pour les médicaments, le COMP : « Committee of Orphan Medicinal Product » au sein de l'EMA, l'Agence Européenne des Médicaments. Les procédures ainsi mises en place seront très similaires à celles instituées aux Etats-Unis avec l'« Orphan Drug Act ». Le COMP désignera comme médicament orphelin des médicaments destinés à soigner des maladies dont souffrent moins de 5 Européens sur 10'000 et les avantages seront assez similaires à ceux accordés par les Etats-Unis avec quelques exceptions près. Ainsi, la période d'exclusivité du médicament orphelin sera de 10 ans au lieu de 7 aux Etats-Unis. L'assistance au protocole d'élaboration du médicament orphelin et la réduction de taxes se retrouveront également dans la loi Européenne. Cependant, à la différence des autres mesures incitatives étatiques que nous avons vu, l'avis de la EMA, l'agence européenne des médicaments, n'est pas aussi déterminant que celui de la TGA australienne ou encore que celui de la FDA américaine. Ainsi, un médicament orphelin approuvé par la EMA ne se retrouvera pas forcément sur le marché de tous les Etats membres. L'Europe reste, en effet, encore très hétérogène en ce qui concerne les autorisations de mise sur le marché des médicaments.

3.4 Qu'en est-il des législations incitant au développement du médicament orphelin en Suisse ?

Le premier intervenant vers qui on doit se tourner pour répondre à une pareille question est Swissmedic. Bien que nous n'ayons pas réussi à contacter un membre de Swissmedic durant notre travail, nous avons trouvé dans leur documentation les informations nécessaires pour fournir une réponse.

Avant de commencer, rappelons en quelques mots ce qu'est Swissmedic et son rôle dans la réglementation de l'accès au marché des médicaments.

3.4.1 Swissmedic^{xxviii}

Swissmedic est l'institut Suisse des produits thérapeutiques. Il s'agit de l'équivalent de la FDA américaine ou de l'EMA européenne. Sa mission est de protéger le public des risques et des fraudes pour tout ce qui concerne les médicaments. Swissmedic décide, sur la base d'un contrôle approfondi, si un médicament est ou non autorisé à la vente. Ainsi, sa fonction réside dans la reconnaissance (désignation) de « médicament orphelin » et dans l'autorisation (approbation) de mise sur le marché. Concernant la demande de reconnaissance, une entreprise dépose une demande avec une documentation complète, qui sera examinée par Swissmedic et qui communiquera sa décision à l'entreprise. La liste des médicaments ayant reçu le statut de médicament orphelin par Swissmedic est publiée dans un registre de données sur Internet par l'institut lui-même^{xxix}. Il en va de même pour la demande d'autorisation. Les critères de mise sur le marché et de reconnaissance sont réglementés par la Loi sur les produits thérapeutiques (LPT), par l'Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments (OEMéd) ainsi que, dans certains cas, notamment pour les médicaments orphelins, par l'Ordonnance sur l'autorisation simplifiée et l'annonce obligatoire des médicaments (OASMéd).

Directement en lien avec notre sujet, Swissmedic sera aussi régie par des lois incitant au développement des médicaments orphelins comme on a pu le voir à l'étranger. Néanmoins, ces lois sont très récentes et ne proposent pas des avantages comparables à celles que l'on a pu voir aux États-Unis par exemple. Nous verrons cela dans la prochaine sous-section.

3.4.2 Législation Suisse sur le «médicament orphelin »

Nous allons tout d'abord nous concentrer sur la Loi concernant les produits thérapeutiques (LPT) Suisse, qui a été élaborée en décembre 2000. Cette loi permet de garantir la mise sur le marché de produits thérapeutiques de qualité, sûrs et efficaces. Il est spécifié dans l'art. 14 que les médicaments importants pour des maladies rares peuvent bénéficier de procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché. Cette mesure de simplification de l'autorisation de commercialisation est importante car le principal obstacle au développement des médicaments orphelins ne se retrouvera pas au niveau de la recherche fondamentale, mais réside majoritairement au niveau des essais cliniques. Nous avons vu au préalable que pour les phases 2 et 3 du développement thérapeutique, les essais cliniques nécessitent un réservoir exponentiel de patients atteignant plusieurs milliers de patients au total. Ainsi, due à la faible prévalence de patients atteints de maladies rares, la difficulté réside dans le fait de ne pouvoir réaliser ces essais cliniques par absence d'un nombre suffisant de patients. Il est par conséquent nécessaire d'avoir des procédures de simplification pour le développement d'un médicament orphelin.

Une Ordonnance d'application d'autorisation simplifiée (OASMéd) est entrée en vigueur le 1^{er} octobre 2006. Il s'agit de l'équivalent Suisse de l'«Orphan Drug Act » américain de 1983. Elle reprend les prescriptions d'exécution de l'art. 14 de la LPT. Cette Ordonnance a pour but de simplifier la reconnaissance (désignation) de médicament orphelin et son autorisation (approbation) de mise sur le marché. Cette Ordonnance traite des procédures de reconnaissance et d'autorisation de mise sur le marché que doit entreprendre le requérant.

Concernant la procédure de reconnaissance du statut de «médicament orphelin », les conditions à prouver par le requérant sont les suivantes (art.4) : « *le médicament doit être destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie mettant en danger la vie du patient ou entraînant une*

invalidité chronique, qui ne touche pas plus de cinq personnes sur dix mille en Suisse au moment du dépôt de la demande ». Cet article mentionne aussi que la faible prévalence de la maladie doit aussi être prouvée par le demandeur, qui doit joindre à sa demande les spécifications suivantes : « *tous les détails pertinents sur la maladie à traiter et des articles tirés de la littérature scientifique, prouvant que la maladie peut constituer une menace pour la vie ou entraîner une invalidité chronique* » ainsi qu'une « *analyse bibliographique de la littérature scientifique pertinente ou un renvoi à une telle analyse et des informations issues de banques de données appropriées relatives à la Suisse. En l'absence de telles données suisses, on se référera à des banques de données de pays tiers, à condition de procéder aux extrapolations qui s'imposent* ».

Concernant la procédure d'autorisation simplifiée de mise sur le marché pour un médicament ayant déjà reçu au préalable le statut de médicament orphelin par Swissmedic, les conditions à remplir sont les suivantes : le requérant doit à nouveau fournir une documentation complète jointe à sa demande d'autorisation, cependant il est mentionné dans les articles 24-26 que « *L'institut tiendra dûment compte de la rareté de la maladie à traiter et de la difficulté qui en découle de conduire des essais cliniques selon l'art. 5 ou 11 OEMéd14 dans l'optique des exigences relatives à la documentation scientifique requise pour l'autorisation* ». Cette procédure permet donc à l'entreprise pharmaceutique requérante de pouvoir développer un médicament orphelin sans devoir réaliser des essais cliniques aussi pertinent que pour un médicament « classique ». Cette loi permet donc une solution contre la problématique de la faible prévalence de patients atteints de maladies rares par simplification de mise sur le marché de traitements pour ces patients.

Dans la dernière partie de cette section nous comparerons tout logiquement la situation en Suisse par rapport à l'étranger à l'aide d'un tableau synoptique.

3.4.3 Comparaison des différentes politiques du médicament orphelin à travers le monde

	USA	Japon	Australie	UE	CH
Contexte réglementaire	Orphan Drug Act (1983)	Orphan Drug Regulation (1993)	Orphan Drug Policy (1998)	Règlement (CE) N°141/2000 (2000)	OASMed (RS 812.212.23)
Instances administratives impliquées	FDA / OOPD (*)	MHLW/OPSR (*) (Orphan Drug Division)	TGA (*)	EMA / COMP (*)	Institut suisse des produits thérapeutiques
Prévalence de la maladie (pour 10 000 individus), justifiant le statut de médicament orphelin	7,5	4	1,1	5	5
Estimation de la population atteinte, taux de prévalence (pour 10 000 individus)	20 millions 7,3	/	/	25-30 millions 6, 6-8	Pas de statistiques
Exclusivité commerciale	7 ans	10 ans	5 ans (identique aux autres médicaments)	10 ans	non
Crédit d'impôt	oui : 50 % pour les études cliniques	oui : 6 % pour tout type d'étude + plafond à 10 % de la taxe sur les sociétés	non	géré par les Etats membres	non
Subventions pour la Recherche	programmes du NIH et autres	fonds gouvernementaux	non	Commission Européenne+ mesures nationales	non (pas de fonds spécifiques)
Réexamen des dossiers pour bénéficier du statut de médicament orphelin	non	oui	oui (tous les 12 mois)	oui (tous les 6 ans)	oui (tous les 5 ans à l'échéance de l'AMM)
Aide technique à l'élaboration du dossier	oui	oui	non	oui	oui
Procédure de mise sur le marché accélérée	oui	oui	oui	oui (par accès à la procédure centralisée)	oui

Tableau 5 ^{xxx} Abréviations : FDA : Food and Drug Administration ; OOPD : Office of Orphan Products and Development ; MHLW : Ministry of Health, Labour and Welfare ; TGA : Therapeutic Good Administration ; EMA : European Agency for the Evaluation of Medicinal Products ; COMP : Committee for Orphan Medicinal Products ; NIH : National Health institute

Les Etats-Unis seront bien souvent pris comme exemple en raison de leur législation incitant à l'élaboration de médicaments orphelins. Dans les faits, depuis l'adoption de l'Orphan Drug Act américain en 1983, plus de 350 médicaments orphelins sont arrivés sur le marché^{xxxii}. L'Europe qui s'est inspiré fortement du modèle américain a vu depuis les années 2000 arriver 57 médicaments orphelins sur le marché^{xxxii}.

Si l'on compare désormais les différentes mesures incitatives mises en place dans différents pays, on constate que l'intérêt généré par la question du médicament orphelin est plus développé par exemple aux Etats-Unis ou en Europe, qu'en Suisse.

Lorsque l'on va dans le détail de cette comparaison, on remarque que le financement de la recherche est en partie soutenu par l'état dans ces deux exemples, alors que ce n'est pas le cas en Suisse. D'où le rôle essentiel que jouent en Suisse les fondations subventionnant la recherche.

On constate aussi que l'exclusivité commerciale proposée en Australie, au Japon, aux Etats-Unis ou encore en Europe est absente en Suisse. Cette exclusivité commerciale qui est habituellement une incitation conséquente pour les entreprises pharmaceutiques se proposant d'élaborer un médicament orphelin ne sera pas exempte de défauts. À long terme, l'exclusivité risquerait en effet de faire peser un monopole sur la pathologie traitée et empêcherait la concurrence commerciale pouvant permettre une réduction des prix des médicaments orphelins. Toutefois, à court terme, ne pas disposer de pareilles mesures incitatives handicape le développement de médicaments orphelins en Suisse.

Dernier point que nous pouvons relever, c'est la difficulté d'obtenir des études épidémiologiques sur les maladies rares en Suisse. Nous pensons qu'un recensement plus précis des personnes atteintes de certaines maladies rares ferait office d'étude de marché pour de possibles entreprises pharmaceutiques désirant mettre en vente un médicament orphelin.

En conclusion, nous pensons que la Suisse est en retard par rapport aux dispositions qui devraient être prises par rapport à la problématique du développement de médicaments orphelins. Néanmoins, nous nous demandons encore si le modèle américain en la matière est forcément le modèle à suivre à l'avenir.

3.4.4 Le coût d'un médicament orphelin

« La santé n'a pas de prix, mais elle a un budget » Claude Ruyy^{xxxiii}

Dans la présente section de ce travail, nous essayerons d'introduire une des raisons pour lesquelles, comme on en discutera plus longuement par la suite, le remboursement du médicament orphelin par les assurances est si problématique.

Nous abordons ici, la raison la plus évidente mais également la plus difficile à comprendre dans sa complexité, c'est-à-dire le coût exorbitant de ces moyens thérapeutiques. Dans la dernière partie de ce chapitre, on verra que cette difficulté proviendra des critères d'évaluation du coût ratio-efficacité des traitements non-adaptés à l'appréciation particulière des médicaments orphelins.

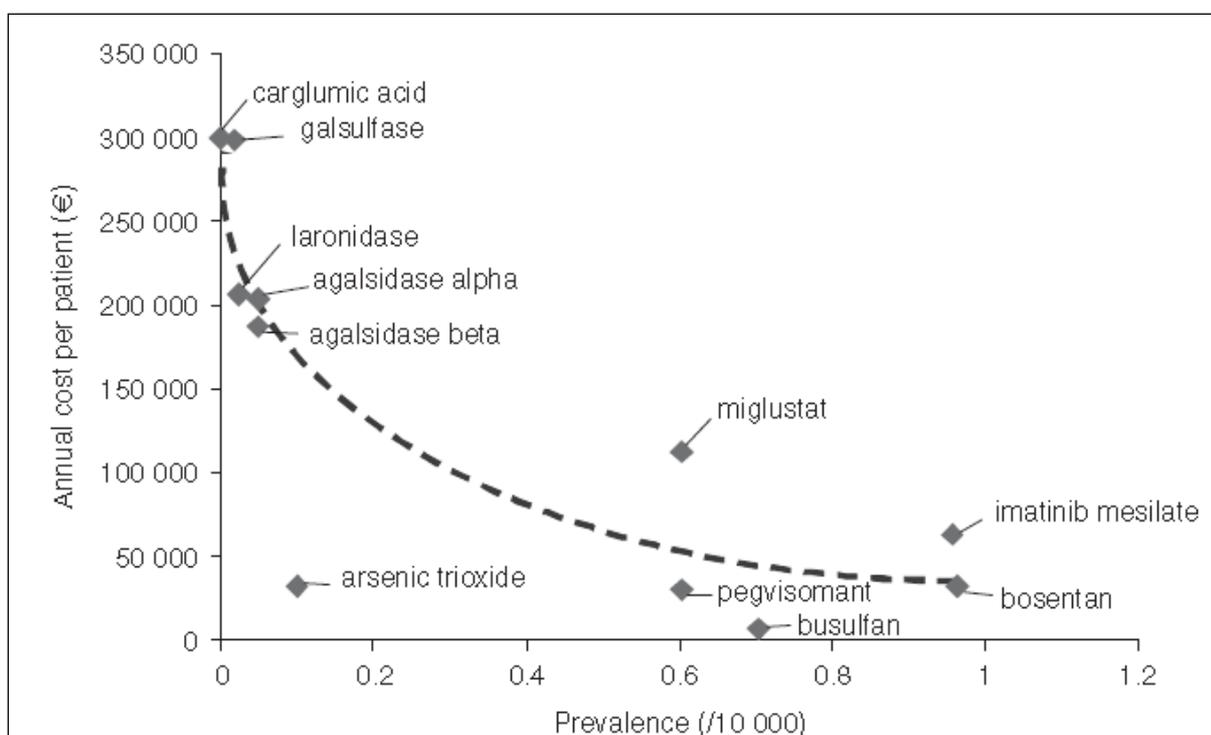


Figure 2 Illustration de la relation existant entre la prévalence des maladies rares et le coût annuel de leur traitement en Europe (adapté d'Alcimed 2005^{xxxiv})

Commençons par les coûts des médicaments orphelins qui, comme cela a été vu dans les précédentes sections, sera inversement proportionnel à la rareté des maladies orphelines.

Top 9 des médicaments les plus chers sur le marché en 2009 adapté du magazine Forbes				
Nom commercial	Nom de la molécule	Maladie traitée	Coût annuel de la thérapie	Entreprise pharmaceutique
Soliris	eculizumab	PNH	409'500 \$	Alexion Pharmaceuticals
Elaprase	idursulfase	Syndrome de Hunter	375'000 \$	Shire Pharmaceutical
Naglazyme	galsulfase	Syndrome de Maroteau-Lamy (mucopolysaccharidose de type IV)	365'000 \$	BioMarin Pharmaceutical
Cinryze	Inhibiteur de C1 esterase	Angioedème héréditaire	350'000 \$	ViroPharma
Myozyme	Alglucosidase alpha	Maladie de Pompe	300'000 \$	Genzyme
Arcalyst	riloncept	Syndrome périodique associé à la cryopirine	250'000 \$	Regeneron
Fabrazyme	Agalsidase beta	Maladie de Fabry	200'000 \$	Genzyme
Cerezyme	imiglucerase	Maladie Gaucher	200'000	Genzyme
Aldurazyme	Iaronidase	Syndrome de Hurler (mucopolysaccharidose de type I)	200'000 \$	Genzyme, BioMarin Pharmaceuticals

Tableau 6 Top 9 des médicaments les plus chers sur le marché en 2009 adapté du magazine Forbes. Ces 9 médicaments seront tous destinés au traitement de maladies rares ou extrêmement rares. *Abréviation* : PNH, « hémoglobinurie paroxystique nocturne ».



Le cas du médicament Soliris® est l'un des exemples les plus frappants du caractère onéreux des médicaments orphelins. Il a été décrit dans certains titres de journaux et de magazines comme le médicament le plus cher existant^{xxxv} sur le marché, comme l'atteste encore ce classement établi par le magazine Forbes des médicaments présents sur le marché en 2009. L'intérêt soudain qu'a présenté le Soliris® est en lien avec l'épidémie de syndrome hémolytique et urémique que l'on a connu tout récemment en Europe cette année. Toutefois, à la base, il

s'agit d'un médicament destiné au traitement d'une maladie rare, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Aussi, l'amélioration de la qualité de vie chez les patients sera évaluée en « QALY » (quality-adjusted life year), un indice plutôt abstrait quantifiant la « qualité de vie » sur une échelle allant de 0 à 1. Le rapport entre coût du traitement et ce QALY sera, lui, objectivé par l'indice « ICER » (incremental cost-effectiveness ratio). Notons néanmoins que cette approche économique de la santé ne sera pas exempte de controverse^{xxxvi}.

Dans le cas du Soliris®, le rapport entre le bénéfice apporté par le médicament chez les personnes souffrant de cette pathologie a été objectivé en fonction du QALY dans une récente étude. Elle a estimé son coût à quelques 2,8 millions de dollars par incrémentation de QALY par année^{xxxvii}.

L'exemple, bien que caricatural, montre bien le dilemme que peut poser ces traitements onéreux pour le budget de santé d'un pays, ce d'autant plus que l'évaluation des coûts annuels des traitements rapportés à l'incrément de la qualité de vie chez les patients ne leur est pas favorable non plus. Du fait de la limitation de l'ICER à un maximum de 100'000 dollars par année en moyenne que la plupart des professionnels de santé conçoivent, peut-être trop naïvement^{xxxviii} comme un élément communément admis, certains médicaments orphelins, comme ici le Soliris® et plus tard le Myozyme® comme on le verra, seront qualifiés de non-rentables selon ces critères et ce quelque soit le bénéfice thérapeutique qu'en retirent les patients.



En conclusion de cette partie, si les assurances se fondaient uniquement sur ces critères économiques non-adaptés au cas des médicaments orphelins^{xxxix ; xl} pour décider de leur remboursement, la plupart des patients atteints de maladies extrêmement rares ne bénéficieraient d'aucun traitement. Toutefois, comme cela sera constaté dans les sections suivantes, dans la marge de liberté décisionnelle qu'est celle des assurances dans ces cas bien spécifiques, les assurances sont incitées à prendre une décision au cas par cas et non en se fondant sur cet outil de généralisation économique. Il serait cependant hâtif de considérer ce dernier élément comme acquis, car, comme nous le verrons avec les conséquences du Procès de la maladie de Pompe dont il a été question dans l'introduction, la condition des patients atteints de maladies rares pourrait bien se dégrader de ce côté-là très prochainement.

3.5 Les difficultés inhérentes au remboursement des médicaments

3.5.1 Assurance invalidité

« Il y a un autre problème, l'assurance (AI) prend en charge certains médicaments et pas d'autres ». Ainsi, Frédéric M. nous introduit les difficultés inhérentes au remboursement des soins dont bénéficie son enfant auprès de l'AI.

L'AI effectivement, dans le cadre des maladies congénitales, va entièrement prendre en charge les soins nécessaires aux patients âgés de moins de 20 ans^{xi} pour autant que la maladie en question se trouve au préalable sur la liste annexe à l'ordonnance concernant les infirmités congénitales.

« On a la chance que la maladie soit reconnue par l'AI [...] ce n'est pas le cas de toutes les maladies rares. Après, je pense, qu'il doit y avoir un travail d'information pour que [celles-ci] soient reconnues d'office » (Frédéric M.). Monsieur P. nous a aussi évoqué un cas similaire : « La maladie ne figurait pas sur la liste des maladies couvertes par l'AI et donc elle en a conclu que l'enfant n'était pas malade ».

De plus, pour être pris en charge, les traitements prescrits doivent être reconnus par la « science médicale » comme ayant un but thérapeutique prouvé en accord avec l'article 2.3^{xlii}.

Certains médicaments sont donc, malgré le jeune âge de sa fille (6 ans), à la charge de Frédéric M. Il s'agit ici de médicaments ou même de substances pharmacologiques ne possédant pas d'autorisation de mise sur le marché en Suisse ou, le cas échéant, ne figurant pas sur la liste des spécialités (LS). Nous reviendrons sur ce point lorsque nous discuterons du cas du remboursement des médicaments par les assurances maladies, ci-dessous.

3.5.2 Assurances maladies

L'assurance de base couvre les coûts associés aux produits thérapeutiques présents sur la liste des spécialités. Cette liste regroupe différentes sortes d'outils thérapeutiques qui seront obligatoirement remboursés par les assureurs. Pour y figurer, le médicament ou le procédé thérapeutique en plus de l'AMM promu par Swissmedic doit recevoir l'aval de l'OFSP (Office Fédérale de la Santé Publique). Cette dernière aura une marge de manœuvre limitée par rapport aux indications émises par Swissmedic, elle pourra certes retrancher certaines indications de Swissmedic mais ne pourra en aucun cas dépasser le cadre des indications qui aura été autorisé par cet organisme.

Il est à noter que Swissmedic tiendra compte de l'efficacité^{xliii} et l'adéquation^{xliiv} du produit lorsqu'il émettra une AMM, alors que l'OFSP, en plus de ces deux critères, devra également satisfaire des considérations économiques^{xlv}. La notion d'efficacité consiste, comme on l'a vu lorsque nous évoquions le développement d'un médicament, en des études cliniques de hautes qualités. Lorsque l'on parle d'adéquation on tient compte à la fois des effets bénéfiques que peut avoir un produit mais également de ses effets indésirables. Enfin, les considérations économiques prendront en compte le prix de produit final, ce dernier devant avoir un coup aussi réduit que possible. Il subira pour cela une comparaison avec les prix appliqués dans les pays voisins : Allemagne, Danemark, Grande-Bretagne, Pays-Bas, France et Autriche^{xlvi}.

Les médicaments orphelins rencontreront des difficultés aux trois niveaux que nous avons évoqués plus haut : efficacité, adéquation et économie. Du fait de la faible prévalence des maladies rares, peu d'études d'une qualité suffisante pourront être menées autour d'un médicament orphelin, ainsi l'efficacité et l'adéquation du produit en souffriront à la base. En effet, avec un faible nombre de patients, il sera difficile d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. En ce qui concerne le facteur économique, les médicaments destinés au traitement des maladies orphelines auront un coût très élevé de par le faible nombre de malade. Afin de couvrir les frais investis par l'entreprise pharmaceutique dans l'élaboration du médicament, elle sera forcée de pratiquer des prix élevés pour rentrer dans ses frais.

« J'ai interrogé des personnes qui ont été bien plus loin avec les assureurs. Il semblerait en effet que certains assureurs, quand les médecins conseils leur donnent des mauvais conseils ou des conseils qu'ils ne veulent pas entendre, changent de médecins conseils ». Outre le facteur économique que nous évoquions tantôt, Monsieur P. nous évoque ici le caractère incompréhensible que peut prendre pour les patients la politique d'assurance de certaines caisses maladies. Rappelons que la législation suisse telle qu'elle est construite interdit à une assurance de base de faire des bénéfices sur les primes de ses assurés. Cependant, de telles pratiques, imposant une certaine pression sur les médecins conseils est difficilement punissable par la loi, puisqu'il n'existe actuellement aucune législation à cet effet.

On le comprendra, le remboursement des médicaments orphelins se trouvera dans une zone d'ombre législative du fait de son statut particulier d' « off-label ».

3.5.3 « Off-label »

Un médicament off-label figure dans la liste des spécialités mais est utilisé dans une indication autre que celle reconnue à la base par Swissmedic. La prescription et toute la responsabilité qui se trouve autour de ces médicaments incombent aux médecins. Ces derniers ont le devoir d'informer leurs

patients des risques encourus lorsqu'ils prescrivent ce genre de produits thérapeutiques. Ils doivent aussi pouvoir se référer à des études scientifiques pour appuyer leurs actes.

Ces médicaments « off-labels » se retrouvent très fréquemment pour traiter les personnes « orphelines de recherche », tels que les patients atteints de maladies rares, mais aussi les femmes enceintes ou les enfants. En pédiatrie par exemple, le nombre estimé de médicaments off-label utilisés par les médecins s'est situé entre 50 et 60 % en Suisse en 2007^{xlvii}, ceci parce qu'une bonne partie des médicaments ne sont pas testés cliniquement, pour des raisons éthiques, sur des enfants.

Ces médicaments ne sont pas obligatoirement pris en charge par l'assureur. C'est le médecin conseil qui va devoir négocier le remboursement avec la caisse maladie. Ces négociations représentent une zone d'ombre au niveau des prestations des assureurs, comme nous avons essayé de l'illustrer avec les propos de Monsieur P. tout à l'heure. Elles sont toutefois régies par certaines lois, dont l'ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins. L'article 71a de cette loi pose le cadre quant aux conditions de remboursement d'un médicament « off-label ». En lien direct avec notre thème, on peut lire dans cet article de loi que ce dernier doit notamment être utilisé pour traiter, avec un bénéfice élevé, des maladies potentiellement mortelles ou pouvant amener une altération chronique de la santé du malade, pour autant qu'il n'existe pas d'autres médicaments autorisés avec une indication similaire. Par ailleurs, « le rapport entre la somme à rembourser et le bénéfice thérapeutique du médicament doit être adéquat ».

Malgré ces lois, il y a tout de même une zone d'ombre qui persiste. En effet, les limites ne sont pas clairement posées, ce qui peut donner lieu à des situations telles que celle rencontrée dans le cadre du procès autour de la maladie de Pompe. En temps normal, les assurances rembourseront beaucoup de médicaments « off-label », comme en pédiatrie ainsi qu'en néonatalogie où le nombre de ceux-ci s'élève à près de 90 % des prescriptions faites au total. Néanmoins, au-delà d'un certain rapport entre le bénéfice du traitement et le coût de la thérapie, l'assurance rechignera bien souvent à rembourser ces soins, en se fondant sur l'article 71a précédemment cité.

Dans le cas des médicaments orphelins, cette restriction peut causer des problèmes à bien des égards, notamment du fait des restrictions que constituent les indications, comme le souligne le Dr. Menzel : « *Après c'est le côté aberrant des indications, dans le sens qu'un médicament qui fonctionne, c'est extrêmement dur de le démontrer au niveau thérapeutique si l'on n'a pas 10'000 patients sous la main ; on ne peut donc pas faire d'essais cliniques avec des statistiques solides comme tout autre médicament ; donc c'est là-dessus que jouent les caisses maladie. Elles disent « tiens mais ce n'est pas la bonne indication, en plus il coûte cher, ton médicament n'est pas sur la liste des spécialisés, ta maladie on ne la connaît pas... »* ». Par ailleurs, bien souvent, les thérapies pour soigner les patients atteints de maladies rares sont très coûteuses, notamment à cause du faible nombre d'individus touchés. De plus, les bénéfices amenés par ces produits sont souvent limités ; rares sont les médicaments qui peuvent guérir une maladie rare, ces derniers vont malheureusement souvent tendre simplement à ralentir le processus d'aggravation de la maladie. Cependant, ces médicaments restent tout de même vitaux pour ces patients et ils leurs permettent d'espérer voir un jour l'arrivée de nouveaux moyens de guérison. Ainsi, l'arrêt du tribunal fédéral évoqué au préalable a été considéré par certains comme une véritable « condamnation à mort »^{xlviii}.

Très souvent, dans le cas des médicaments orphelins, du fait de la faible littérature qu'il existe autour des maladies rares qu'ils sont destinés à traiter, peu d'entre eux vont recevoir une approbation de la part des autorités compétentes. Bien souvent également, les médicaments orphelins se retrouvant sur le marché n'ont pas des indications très étendues, du coup, une partie de ceux-ci seront utilisés en tant que « off-label ».

On peut par exemple citer le cas du médicament Zevesca[®], nécessaire pour traiter la maladie de Niemann-Pick. Ce médicament a été créé à la base pour soigner la maladie de Gaucher et trouve uniquement son indication dans la liste des spécialités (LS) pour cette maladie. Par conséquent, le Zevesca[®] est « off-label » en ce qui concerne la maladie dont souffrent les enfants de monsieur P.. La balle se trouve ensuite dans le camp des assurances, c'est elles qui peuvent décider si elles prendront en charge le médicament.

« Ici, on est incapable de démontrer scientifiquement pourquoi le médicament a également des effets bénéfiques sur la maladie ; dès lors, cela laisse la porte ouverte aux médecins conseils de dire que ce n'est pas sûr. Or, comment avoir suffisamment de données, si l'on nous met les bâtons dans les roues pour l'essayer ? »

En effet, Mr. P. soulève ici un problème qui revient souvent avec les médicaments pour soigner les maladies rares. Tant qu'il n'y a pas de véritables preuves scientifiques, les produits thérapeutiques ne pourront pas être approuvés par les autorités compétentes et entrer sur le marché ; mais, du fait du faible nombre de malades, les preuves scientifiques autour du produit sont difficilement réalisables.

Un autre cas peut être cité. Le médicament Myozyme[®], prescrit pour soigner la forme infantile de la maladie de Pompe est « off-label » en ce qui concerne la forme adulte de la maladie. C'est autour de ce médicament qu'a eu récemment lieu un procès entre une patiente atteinte de la forme adulte de la maladie et son assurance maladie qui refusa de prendre en charge le coût du traitement.

3.6 Le procès de la maladie de Pompe

Dans le cadre de ce travail, nous en sommes venus à nous intéresser à un procès qui a eu lieu ces derniers temps autour du remboursement par une assurance maladie d'un médicament orphelin des plus onéreux. En fait, suite à un arrêt du Tribunal Fédéral auprès duquel l'assurance maladie avait fait recours d'une précédente décision cantonale, une patiente de 67 ans souffrant d'une maladie de Pompe s'est vue refusée le remboursement de son principal médicament, Myozyme[®], dont le coût du traitement est estimé à 500'000 frs par année.

Il y a de cela 3 ans, Mme F. a été diagnostiquée d'une maladie de Pompe, une maladie métabolique rare causant une grande faiblesse musculaire et de ce fait, très invalidante. Depuis peu, un médicament permettant de stabiliser, voire d'améliorer l'état des malades est disponible, le Myozyme[®]. Cependant, notamment à cause de la faible prévalence des personnes souffrant de cette maladie^{xlix}, mais également du fait de la technique sous-jacente au développement de ce médicament, puisqu'il s'agit d'une enzyme créée par recombinaison, le médicament en question est extrêmement cher ; il faut compter plus de 500'000 francs de traitement par année.

Dans un premier temps, l'assurance avait accepté de prendre en charge le traitement de Mme F. pour une durée de 6 mois. Après avoir reçu la facture, l'assurance, malgré l'amélioration de l'état de santé de la patiente et la demande des médecins qui la prenaient en charge de prolonger la durée du traitement, a décidé d'interrompre le remboursement du Myozyme[®] pour Mme F. Elle estimait que l'amélioration de la qualité de vie de la patiente ne justifiait pas à elle seule un coût aussi élevé.

D'abord déboutée au niveau cantonal, l'assurance a fait recours au niveau fédéral.

Le Tribunal fédéral a lui tranché en donnant raison à l'assurance maladie. Selon ce dernier, pour prolonger la durée de vie en bonne santé d'une année, le prix à ne pas dépasser est de 100'000 francs par année. Il a en outre, avancé d'autres arguments, notamment^l :

- Le médicament Myozyme® ayant uniquement reçu son autorisation de mise sur le marché pour soigner la forme infantile de la maladie, ce dernier ne doit pas obligatoirement être remboursé par l'assurance, la patiente souffrant de la forme dite tardive de la maladie.
- Il n'y a pas d'études scientifiques qui prouvent qu'actuellement le médicament apporte des bénéfices significatifs pour les patients atteints de cette maladie rare, bien que le tribunal admette qu'il y ait eu une dégradation de l'état de la patiente depuis l'arrêt de son traitement. En particulier au niveau respiratoire, puisque désormais la patiente nécessite une assistance respiratoire la nuit.
- Dans son arrêt, le Tribunal fédéral reprend également l'argument selon lequel, actuellement, 180'000 personnes en Suisse souffrent du même handicap que Mme F, à savoir la limitation du périmètre de marche. Ces 180'000 personnes ne souffrent pas toutes de la maladie de Pompe, mais seulement de l'un de ses symptômes associés et le principal combattu par le médicament Myozyme®, le déficit moteur. S'il fallait dépenser la même somme à l'égard chacun des malades pour améliorer leur qualité de vie, le tribunal avance le fait qu'il faudrait déboursier 90 milliards de francs, soit 1,6 fois le budget annuel de la santé.

Cet arrêt du Tribunal fédéral a non seulement touché les personnes souffrant de maladies rares, comme on pouvait se l'imaginer, mais également certains politiciens à Berne dont le Dr. Ignazio Cassis qui, par l'intermédiaire de son postulat « Combien vaut une année de vie ? », a soulevé au parlement les dilemmes de société soulevés par cette décision de justice.

Ainsi, les thématiques abordées dans le cadre de ce procès nous ont incités à prendre contact avec une éthicienne pour aborder ces sujets. Dans les annexes de ce rapport, vous retrouverez ainsi l'interview complète que nous a accordée le Pr. Samia Hurst à ce sujet.

Nous allons maintenant évoquer dans la section suivante quelques problèmes éthiques que posent justement les médicaments orphelins, car comme on s'en est rendu compte au fil de nos différents entretiens, la problématique du traitement des maladies rares est de façon évidente un débat de société, où la position juste n'est pas si clairement définie.

3.7 Quelques considérations éthiques autour du médicament orphelin

« Sans doute continuera-t-on de tout tenter pour sauver la vie des malades, mais dans la limite de certains calculs de rentabilité qui font que le droit à la santé ne va plus être ordonné sur le principe d'un droit fondamental à la vie à tout prix (...). Il va falloir, désormais, priver quelqu'un, en connaissance de cause, de certains soins (...). La mort ne sera plus seulement le signe d'un échec (...) elle va pouvoir être choisie comme opportune (...). On voulait infinitiser le droit à la vie; on redécouvre qu'il va falloir apprendre, collectivement, à l'échelle d'une société, à mourir. »^{li}.

Sommes-nous arrivés à cette effroyable limite à laquelle nous destinait fatalement l'État providence, comme l'évoquait dans une œuvre éponyme François Ewald.

Dans le cadre de l'arrêt du TF du 23 novembre 2010, les juges ont adopté une approche assez comparable. En effet, le chiffre-clé de 90 milliards, auquel était chiffrée la dépense de santé que représenteraient de pareilles mesures si elles étaient généralisées, est le résultat d'une approche dite « égalitaire » de la santé. Pour arriver à ce résultat, une base commune a d'abord dû être trouvée, il s'agissait ici de la limitation du périmètre de marche qu'impliquait la maladie de Pompe^{lii}. Il est vrai que l'efficacité du médicament Myozyme[®] se traduisait manifestement par une amélioration du périmètre de marche. Ainsi, sur cette base, il a été montré par l'intermédiaire d'une étude que 2,8 % de la population suisse âgée de plus de 15 ans souffraient d'une même limitation du périmètre de marche^{liii}. Cela représente environ 180'000 individus^{liiv}. Il ne suffisait plus qu'à multiplier ce nombre par les 500'000 frs par année que représente le traitement de la maladie de Pompe et nous obtenions ce chiffre faramineux, repris en masse par de nombreux médias, de 90 milliards de frs par année.

Bien que le résultat spectaculaire de ce calcul puisse susciter quelques critiques, il n'empêche qu'il utilise un réseau de principes éthiques clairement argumenté.

Nous avons à ce propos interviewé le Professeur Samia Hurst, spécialiste dans l'éthique médicale.

Dans la première question que nous lui avons adressée, nous lui demandions quel était son avis par rapport à l'arrêt du Tribunal fédéral :

« Sa qualité principale est de mettre clairement les cartes sur la table et de permettre des discussions telles que celle que nous sommes en train d'avoir. ». Elle ajouta encore que le fait que l'arrêt du Tribunal fédéral ait été publié et ainsi rendu publique est une bonne chose et que *« ce n'est pas anodin non plus qu'il ait été traduit en anglais. Le Tribunal fédéral ne traduit pas tous ses arrêts. Normalement, ils sont rendus dans la langue de la question et cela reste comme ça ».* Rappelons encore que cet arrêt sera consultable en annexe de ce travail.

Ensuite nous lui demandions qu'est-ce que l'on peut penser de l'argumentation qui étaye le chiffre-choc de 90 milliards de francs suisse par année que coûteraient de pareilles mesures de soin généralisées, comme l'ont affirmé les avocats de l'assurance :

« Ici, le point de comparaison n'est pas la maladie, mais est le symptôme que le médicament vise à contrer. Le médicament ne traite pas la maladie de Pompe, mais il en améliore une de ses manifestations, et chez cette patiente, le symptôme qui était amélioré et qui formait la base de la demande de remboursement était la limitation du périmètre de marche. Du coup, ils prennent d'autres gens qui ont la même chose. Sous cet angle-là, ces autres personnes ont effectivement la même chose, ils n'ont pas la même maladie mais ils ont une manifestation commune qui est la limitation du périmètre de marche par la limitation du souffle. Du coup, ce point-là, par ce raisonnement, est du fait plus solide que ce que vous lui accordez, parce qu'ils partent du principe que la pathologie ne change pas la donne, ce qui change la donne est son impact dans la vie des gens. C'est le symptôme que l'on vise à traiter finalement. ».

Elle expliquait encore que le principe « éthique » soutenant ce point de l'argument est « *le principe d'équité (...), c'est de pouvoir donner la même chose à tout le monde. La même chose ici c'est le même type de bénéfices pour le même type de coût.* ».

Toutefois, elle évoquait également une possible critique à cette comparaison se basant uniquement sur les symptômes, en pondérant toujours ses propos, car comme on s'en est rendu compte à travers cette interview, bien que la décision du Tribunal fédéral soit révoltante, son argumentation est construite en tenant compte de certains principes d'éthiques. Le Professeur Hurst abordait ainsi le parti qu'a pris le Tribunal fédéral de comparer la situation des personnes atteintes de maladie de Pompe avec celle des 180'000 dont il a été précédemment question.

« Ils prennent le parti de considérer comme comparable ces deux types de situations. Pourquoi cela n'est pas nécessairement comparable ? Et là encore, il faut être prudent car cela peut l'être tout de même.

Ce qui choque c'est que, dans le cas des maladies orphelines, si l'on ne donne pas de traitement, c'est souvent dû à l'absence d'alternative. Le fait de dire : « on va donner le même type de bénéfices, le même type de traitements à tout le monde », c'est un type de critère qui néglige la présence ou l'absence d'alternatives dans les deux types de situations. Là aussi, je dois dire l'exemple des personnes souffrant de bronchite chronique et souffrant d'une limitation de leur périmètre de marche (situation qui était à la base de la comparaison) n'est pas un si mauvais exemple parce que dans ces situations-là, le fait de faire plus de physiothérapie, de soutien quotidien c'est quelque chose où il n'y a pas beaucoup d'alternatives non plus. C'est une chose qui peut choquer, mais peut-être à cause d'un présupposé qui dit que les maladies orphelines sont uniques par l'absence d'alternatives de traitement. (...)

L'absence d'alternative est en générale quand même jugée comme un critère de remboursement si c'est des gens qu'on laisse sans rien à la place. Mais là, je trouve que leur exemple est assez bien choisi car il n'y a pas beaucoup d'alternatives pour toutes les personnes touchées par une BPCO avancée, à moins d'une greffe ».

À la question de savoir exactement ce qu'on entend par une approche égalitaire de la santé, elle nous clarifia la position développée dans l'arrêt du Tribunal fédéral : « *Ils ont pris le parti qu'on appelle égalitaire (...) C'est une manière qui prône que "tout le monde doit avoir la même chose". Mais cela mène à certains problèmes. C'est un peu mathématique ; si l'on veut que tout le monde puisse avoir la même chose (...) cela mène au problème qu'on appelle le nivellement par le bas. Sur ce type de parti pris philosophique, il y a quelque chose de moralement condamnable dans le simple fait d'une inégalité, indépendamment du niveau atteint par les uns et les autres. Et donc, ils jugent préférable que les gens soient tous égaux à un niveau inférieur par rapport à une situation où ils seraient tous dans une situation préférable, mais inégale les uns et les autres.*

Ça c'est un point discutable de cet arrêt, mais cela ne veut pas dire qu'il est faux. C'est une des variantes sûr qu'est-ce que l'équité dans la santé, mais ce n'est pas la seule. ».

La dernière grande question que nous avons abordée avec le professeur Hurst concernait en fait l'habilité qu'avait le Tribunal fédéral à prendre position sur une pareille problématique qu'est celle du remboursement des traitements des maladies rares. Nous en sommes même arrivés à nous demander si la question ne devait-elle pas être tranchée par le peuple.

Le premier élément ayant incité ce questionnement fut la décision que la Commission Fédérale du Médicament est en passe de rendre officielle prochainement. Puisqu'elle va de toute façon recommander à l'OFPS de placer le Myozyme® sur la liste des spécialités, on peut logiquement se demander à quoi servait l'arrêt du Tribunal fédéral :

« Si on est en train de parler d'un critère de transparence qui est avancé par certains comme un des critères pour avoir une distribution légitime, le tribunal est presque préférable, car il publie les résultats. Je vous fais un peu l'avocat du diable là. Mais par exemple, la commission fédérale des médicaments (CFM) ne publie pas ses raisonnements, elle dit juste « oui » ou « non ». Alors on préfère peut-être leur réponse, mais elle n'est pas argumentée, on ne sait pas sur quoi ils se sont basés. ».

Le deuxième élément à l'origine de ce questionnement consiste en l'information sur laquelle se base l'arrêt du Tribunal fédéral. Le fait que des juristes aient pris cette décision à propos d'une maladie qui, quoi qu'on en dise n'est pas très connue non plus par le monde médical, nous laissait un peu circonspect :

« Je trouve franchement qu'au niveau de l'information, cet arrêt n'est pas si mal. Ils ont bien compris la chose et visiblement, ils se sont fait conseillé correctement. Mais il y a des points qui sont plus faibles que d'autres. (...) »

Donc, ce que vous êtes en train de dire, c'est que les enjeux de justice ne doivent pas être sur le radar et vous raisonnez comme on le fait souvent dans le cas par cas. Mais dès qu'on est même un seul médecin avec plusieurs patients, on se rend compte qu'on ne peut pas raisonner comme ça. La question est plus délicate, ce n'est pas « doit-on tout faire ? », c'est « quelle est la limite raisonnable ? ». Donc, est-ce que cet arrêt représente une limite raisonnable ? »

La question, c'est est-ce qu'ils ont limité juste ou pas ? Je ne suis pas sûr qu'il ait limité juste, mais il faut ensuite prendre les arguments pied à pied. ».

Enfin, le dernier élément de ce questionnement concernera, comme on l'avait dit la possibilité que le peuple suisse puisse avoir sa place dans ce débat de société et qu'il ne soit pas réservé aux sombres discussions du Parlement :

« Alors ça peut se discuter où se produire. Après, c'est juste que c'est difficile d'intégrer la population dans la discussion, mais ce n'est pas impossible. J'ai un projet de recherche actuellement où je cherche des financements qui viserai à faire ça, discuter au niveau de la distribution de ressources. Mais c'est difficile de discuter des questions de manière transversale. On ne peut pas seulement poser des questions où l'on répond par oui ou non. De toute manière, dans tout peuple normal, si l'on lui demande si oui ou non, il veut que certaines prestations soient remboursées, il dira oui. »

À la suite de cette partie, où l'on a utilisé le cas du procès de la maladie de Pompe comme paradigme des problèmes éthiques que pouvaient poser le remboursement des médicaments orphelins, il sera évident désormais qu'une unique réponse à cette problématique ne puisse être fournie.

Tout logiquement, nous nous pencherons dans notre prochaine section, dans les initiatives que le monde politique a avancées à ce propos.

3.8 Les initiatives du monde politique suisse

11.5157 – Heure des questions. Question	
Prise en charge des coûts des thérapies des maladies rares	
Déposé par	 Humbel Ruth
Date de dépôt	14.03.2011
Déposé au	Conseil national
Etat des délibérations	Liquidé

Figure 3 La conseillère nationale PDC (parti démocrate-chrétien) du canton d'Argovie Ruth Humbel a réagi suite au procès de la maladie de Pompe en interpellant le Parlement avec une série de question intitulée « Prise en charge des coûts des thérapies des maladies rares » le 14 mars 2011.^{lv}

11.3306 – Interpellation	
Une limite de coûts de 100 000 francs pour les thérapies médicales?	
Déposé par	 Gutzwiller Felix
Date de dépôt	18.03.2011
Déposé au	Conseil des Etats
Etat des délibérations	Non encore traité au conseil

Figure 4 Également en réaction de ce même procès, le conseiller des États PLR (parti libéral-radical) du canton de Zurich, médecin de formation, a lui aussi fait une interpellation sur le sujet au Parlement sous le titre d' « une limite des coûts de 100'000 francs pour les thérapies médicales ? » le 18 mars 2011.^{lvi}

La décision du procès de Pompe a donné lieu à de multiples discussions à Berne. Cependant, jusqu'à présent, il ne s'agit que d'interpellations dans le parlement, néanmoins les thématiques qui y seront évoquées méritent que l'on y prête attention.

La conseillère nationale Ruth Humbel, a évoqué la problématique du remboursement des médicaments orphelins lors d'une intervention le 14 mars 2011 au Conseil National. Dans une série de questions sous le titre de « Prise en charge des coûts des thérapies des maladies rares », elle faisait directement référence au Procès dont il a été question tantôt. Vous retrouverez le résumé officiel du débat en annexe, nous reprendrons, ici, les principales lignes de celui-ci. D'abord, elle demanda l'avis du Conseil Fédéral sur la pratique des assureurs consistant « à appliquer à toute une catégorie de patients les conclusions (de cet arrêt du Tribunal fédéral) ». En effet, comme on l'a vu

au cours de nos interviews, l'arrêt du Tribunal fédéral suite au procès de la maladie de Pompe n'a pas seulement affecté la patiente atteinte de la maladie de Pompe mais également certains malades qui étaient alors en train de négocier le remboursement d'un médicament orphelin off-label, comme cela a été le cas pour Christoph P.

À la question de la généralisation par les assurances du déremboursement des médicaments « off-label » dépassant une certaine limite de frais, le Conseil Fédéral donna une première réponse :

« L'arrêt du Tribunal fédéral porte, en effet, sur l'examen d'un dossier individuel, comme c'est fondamentalement le cas pour les médicaments utilisés "hors étiquette", ou hors liste des spécialités. Conformément à la jurisprudence fixée par le Tribunal fédéral au fil de nombreuses années, il incombe aux assureurs de vérifier, au cas par cas, si les conditions pour une prise en charge du médicament sont satisfaites. A cet effet, ils examinent si ce dernier permet d'éviter des séquelles graves ou mortelles d'une maladie et s'il n'existe pas d'autre traitement efficace et autorisé. Il doit donc être avéré que le médicament procure un bénéfice thérapeutique élevé. Quant à l'économicité, le Tribunal fédéral a précisé que les coûts doivent être proportionnels à l'utilité. Si, après examen du cas individuel, un assureur arrive à la conclusion que ces conditions ne sont pas remplies, il est en droit de refuser de prendre en charge les coûts du médicament. ».

À la même question posée cette fois-ci par le conseiller aux États Felix Gutzwiller, le 18 mars de cette année, donc quelques jours après l'interpellation de madame Ruth Humbel, nous avons une réponse moins nuancée de la part du conseiller fédéral Didier Burkhalter :

« Le Conseil fédéral n'est pas favorable à cette idée de plafond. Avant même l'entrée en vigueur des articles 71a et 71b de l'ordonnance sur l'assurance-maladie, il était du ressort des assurances-maladie de fixer le montant du remboursement de médicaments dans des cas particuliers. Par conséquent, le Conseil fédéral, même après l'arrêt du Tribunal fédéral, reste d'avis que les assureurs-maladie sont tenus d'examiner dans chaque cas si les critères mentionnés à ces deux articles de l'ordonnance concernant le remboursement dans des cas particuliers de médicaments ne figurant pas sur la liste des spécialités sont remplis. Le Conseil fédéral l'a également affirmé dans ses réponses à une question et à une interpellation 11.3154 Humbel au Conseil national. De l'avis du Conseil fédéral, un refus général de prendre en charge les prestations sans procéder à l'examen de cas particuliers, est inadmissible. C'est pourquoi l'Office fédéral de la santé publique a, dans une circulaire aux assureurs, datée du 30 mars de cette année, souligné explicitement la nécessité de procéder à une évaluation au cas par cas. ».

Une autre question que la conseillère nationale Ruth Humbel a mise en avant concerne la prise en charge médicamenteuse vitale pour certains patients atteints de maladies rares à la suite de cet arrêt du Tribunal Fédéral. Ce à quoi le Conseil Fédéral répondit que *« l'arrêt du Tribunal fédéral ne remet pas en question l'accès à des médicaments vitaux mais demande que le rapport coût-utilité soit strictement pris en considération lors d'une prise en charge par l'assurance sociale. Le Conseil fédéral est par ailleurs conscient de l'importance d'un accès aux médicaments contre les maladies rares pour les patients concernés. Aujourd'hui, cet accès n'est pas garanti pour certains groupes de population comme les enfants par exemple. C'est pour cela que le Conseil fédéral entend améliorer la disponibilité*

de ces médicaments avec un certain nombre de mesures dans le cadre de la révision de la loi sur les produits thérapeutiques en cours au sein de l'administration. ».

11.3218 – Postulat	
Combien vaut une année de vie?	
Déposé par	 Cassis Ignazio
Date de dépôt	17.03.2011
Déposé au	Conseil national
Etat des délibérations	Non encore traité au conseil

Figure 5 Le conseiller national PLR du canton du Tessin Ignazio Cassis, médecin aussi de formation, a évoqué la question dans un postulat nommé « Combien vaut une année de vie ? » le 17 mars 2011.^{lvii}

Le conseiller national Ignazio Cassis a, lui-aussi, réagi à l'arrêt du Tribunal fédéral par un postulat intitulé « Combien vaut une année de vie ? ». Dans cette interpellation, il évoque entre-autres la possibilité de créer « un fonds spécial destiné à financer les médicaments des patients, souffrant d'une maladie rare, qui n'ont plus droit au remboursement de leur traitement à la suite de l'arrêt du TF ». Proposition à laquelle le Conseil Fédéral semble donner un avis positif puisque dans sa réponse du 6 juin 2011, on peut y lire : « Il (le conseil fédéral) est d'ailleurs prêt à examiner la possibilité et l'adéquation d'un éventuel fonds destiné à financer les médicaments contre des maladies rares, qui serait alimenté par des contributions de tiers ».

En conclusion de cette partie, nous pouvons remarquer que certains acteurs de la scène politique suisse ont su prendre la pleine mesure des conséquences de l'arrêt du Tribunal fédéral dont il a été souvent question dans ce travail. Bien que, à l'heure actuelle, rien de concret ne soit encore sorti de ces discussions, on peut y voir un premier pas vers l'amélioration de la condition des patients souffrant de maladies rares. Ceci particulièrement dans le postulat du docteur Ignazio Cassis puisque de son postulat pourrait résulter une mesure de prise en charge des maladies rares que les principaux concernés comme ici Monsieur P., attendent impatiemment : « *En ce qui nous concerne, notre assureur refuse, alors qu'il s'était engagé avant l'arrêt du tribunal fédéral à donner son aide. Donc je pense qu'aujourd'hui on est dans un cul-de-sac, les médicaments pour les maladies orphelines ne vont pas être systématiquement remboursés en Suisse tant qu'il n'y aura pas une décision politique. Telles que les choses sont, il n'y a pas de bonnes solutions. C'est pour cela qu'en ce moment, j'essaie de mettre en place une réassurance de tous les intervenants directs. C'est-à-dire que dès le moment où un assureur d'une caisse maladie, ou même l'AI verse des indemnités pour des patients pour des traitements ou des soins directement lié à la maladie rare, alors ils pourraient aller se faire rembourser eux au niveau d'une assurance nationale qui aurait le statut de réassurance* ».

4. Discussion et conclusion

4.1 Considérations autour du rôle des différents acteurs de la problématique

4.1.1 Les professionnels de la santé

Comme nous l'avons constaté à travers nos différents entretiens, il semblerait que le système de santé actuel ne réponde pas suffisamment aux besoins des patients souffrant d'une maladie rare. La documentation que nous avons utilisée, en particulier auprès d'Eurordis, confirme effectivement cette observation à l'échelle européenne.

Maintenant, face à cette problématique, des solutions existent sans doute. Par exemple, le père de la petite Charlotte, Frédéric M. et Christoph P. coïncident sur le fait qu'avoir à disposition au moins un spécialiste en maladies rares suffirait à améliorer la prise en charge des patients et éviterait la perte de temps associée à l'errance diagnostique. Autrement, ils se rejoignent également sur la grande utilité que pourrait avoir une base donnée à laquelle les médecins puissent se référer en cas de besoin. Toutefois, pour que cet outil soit efficace, il faudrait qu'il rentre dans les mœurs des médecins. Hors, comme on a pu le constater avec Monsieur P., il faudra au préalable une évolution des mentalités chez certains médecins qui ne conçoivent pas de ne pouvoir poser un diagnostic à leur manière habituelle. Cela revient à un certain manque d'ouverture d'esprit chez ces médecins.

Si nous devons émettre un avis sur cette question, nous abonderions dans le sens de ces deux pères, sur le fait qu'une restructuration du système de santé est nécessaire à long terme pour mieux assister les patients concernés. Entre-temps, à court terme une prise de conscience de cette problématique particulière serait déjà un premier pas vers une amélioration, sans nécessiter de grands investissements et cela passerait avant tout par une sensibilisation auprès des médecins. À moyen terme, une première sensibilisation des étudiants en médecine dans le cadre de leur formation pourrait être envisageable également.

4.1.2 Les politiciens

Du point de vue des actions politiques en faveur de la cause des patients atteints de maladies rares, nous avons été agréablement surpris de voir qu'au sein du Parlement suisse, certains parlementaires prennent au sérieux le problème de santé publique que représente ces 500'000 personnes bien souvent délaissées par les systèmes de soin. Toutefois, nous devons modérer cet enthousiasme initial. A l'heure actuelle, aucune mesure concrète n'a suivi la décision du Tribunal fédéral qui a motivé la plupart des interpellations au sein du Parlement. Nous estimons ainsi que le débat ne devrait pas être réservé à la salle des pas perdus du Parlement. La question sera certainement soumise au peuple d'ici quelques années et il est important pour nous qu'il soit sensibilisé à cette problématique avant de se prononcer. Avec la constitution de ProRaris, l'Alliance maladies rares – Suisse et des événements tels que la journée internationale des maladies rares, ces parias du système de santé commencent à sortir de l'ombre.

4.1.3 Les pharmaceutiques

En ce qui concerne les pharmaceutiques, nous devons avouer qu'au commencement de ce travail nous avons de nombreux a priori à leur propos. Cependant, dans la problématique particulière qu'est celle des maladies rares, les entreprises pharmaceutiques représenteront, comme on en a pris conscience, un soutien de poids pour la cause des personnes atteintes de maladies rares. En effet, il

est logique que ces entreprises soutiennent une cause qui à moyen terme leur sera plus que profitable, car comme nous n'avons eu cesse de le rappeler, le nombre de personnes atteintes de maladies rares et par la même occasion de futurs clients pour ces entreprises sera considérable.

Cependant, nous nous voilerions la face si nous considérerions l'action des pharmaceutiques comme du simple bénévolat. En fait, comme nous l'avons vu en particulier dans le cas du remboursement par les assurances, le prix exorbitant auquel ces entreprises estimeront leur médicament représentera bien souvent un obstacle à l'accès aux soins pour ces patients. Pis encore, certaines législations étrangères, comme l'Orphan Drug Act américain, comprendront un droit d'exclusivité qui à long terme pourrait s'avérer délétère pour les patients du fait du monopole que cela représenterait sur certaines maladies. De telles mesures empêcheraient, en effet, la concurrence économique nécessaire à la baisse des prix des médicaments.

4.1.4 Les assurances

L'enquête autour des lois régissant le remboursement des médicaments orphelins, cas particuliers du fait de leur statut bien souvent hors étiquette a été particulièrement complexe. Cependant, de ce qu'on en a compris, le remboursement de ces médicaments se situe dans une zone grise où les décisions sont prises au cas par cas. C'est à ce niveau que nous craignons que la jurisprudence résultant de l'arrêt du Tribunal fédéral dont il a été souvent question ne vienne empirer la situation précaire des patients souffrant de maladies rares. Elle pourrait effectivement inciter les assureurs à appliquer un plafond de coûts au-dessus duquel ils ne rentreraient plus en matière.

4.1.5 La recherche

Il nous est apparu tout au long de notre travail que l'une des difficultés majeures faisant obstacle à l'avancée de la problématique des maladies rares se trouve à un niveau fondamental, tel qu'est l'état des connaissances scientifiques actuelles des maladies rares. Dès lors, il est évident que peu de solutions thérapeutiques peuvent être envisagées, ce qui se traduit par un faible nombre de médicaments orphelins arrivant sur le marché. Ce manque d'intérêt au niveau de la recherche est le reflet en partie du manque d'incitations économiques suffisantes pour encourager l'élaboration de médicaments orphelins. Toutefois, les obstacles inhérents au développement d'un médicament orphelin destiné à une petite population de patients seront également un facteur considérable à cet état de fait. Comme nous avons pu le constater dans la partie traitant du développement d'un médicament, des tests précliniques seront difficilement envisageables avec des maladies n'affectant, par exemple, qu'une dizaine de personnes dans le monde. Néanmoins, des mesures incitatives économiques, à l'image de l'Orphan Drug Act, pourraient représenter, à notre avis, une première étape vers un plus grand nombre de médicaments orphelins disponibles sur le marché.

4.1.6 Le public

Nous sommes d'avis, comme vous avez pu le voir que pour que la cause des personnes atteintes de maladies rares en Suisse avance, une prise de conscience du grand public est nécessaire. En ce jour du 23 juin 2011, nous avons eu l'agréable surprise de voir qu'une telle évolution des mentalités est en passe d'avoir lieu. Par l'intermédiaire d'un sondage organisé par le Moniteur de la santé 2011, on a en effet pu constater que *« Pour 83% des Suisses, les maladies rares relèvent du remboursement obligatoire, contrairement à ce qu'a jugé le Tribunal fédéral (TF) en la matière à la fin de l'année*

dernière »^{lviii}. Cette citation provient de la version online du 20 minutes, car en effet la nouvelle a été largement répandue dans les médias puisque sur le site internet du journal *Le Temps*, est paru hier un article reprenant ce sondage et s'intitulant : « *Les maladies rares doivent être remboursées, jugent les Suisses* »^{lix}, il en est de même sur le site internet de la TSR où l'on peut y lire un article s'intitulant : « *Les maladies rares devraient être remboursées* »^{lx}.

Ainsi, nous sommes heureux de pouvoir achever ce travail sur une note d'espoir pour cette communauté trop souvent délaissée par le système de santé. Nous attendons désormais impatiemment une votation sur le thème du remboursement des médicaments orphelins.

4.2 Conclusion

Au fil des pages de ce rapport, vous avez pu constater que la situation des personnes souffrant de maladies rares représente ce que l'on peut appeler un problème de santé publique. En effet, comme on a pu le voir dans la première partie, les personnes atteintes de maladies rares subissent des inégalités d'accès aux soins alourdis par un manque de reconnaissance général, ce qui amène donc à une stigmatisation de ces patients ainsi qu'à la pose d'un diagnostic tardif. En plus, nous avons vu, que lorsque ces malades peuvent finalement mettre un nom sur leur maladie, les moyens thérapeutiques ne suivent pas forcément, car le développement d'un médicament orphelin est souvent problématique et nécessite, pour arriver à terme, des mesures incitatives spéciales de la part de l'Etat. Néanmoins, les ennuis que rencontrent les personnes atteintes de telles maladies ne se résumeront pas à cela, puisque ces médicaments bien souvent extrêmement onéreux ne sont pas facilement remboursés par les assurances.

Dans la seconde partie, nous avons pu voir la complexité du dilemme éthique inhérent à la prise en charge des maladies rares. En effet, on a pu constater en utilisant comme base de travail un procès retentissant qui a eu lieu autour du remboursement d'un médicament orphelin que donner une réponse catégorique à la problématique du remboursement des soins des maladies rares est loin d'être chose aisée.

Finalement, nous avons pu conclure sur une note d'espoir, puisque la cause des maladies rares commence à remuer les esprits au sein du parlement, comme cela a pu être vu à travers les nombreux postulats qui y ont émis suite à ce procès retentissant. D'ici quelques années, il y a fort à penser que la condition de ces malades soit prise plus au sérieux et qu'ils ne soient plus plongés dans ce *no man's land* législatif qu'est la réglementation régissant le remboursement de leurs médicaments bien souvent hors-étiquette.

Toutefois, en tant que futurs professionnels de la santé, il nous semble essentiel de remarquer ici qu'entretemps, les mentalités chez les médecins se doivent d'évoluer et de prendre en compte, avec humilité, le cas des patients atteints de maladies rares. En effet, parmi les messages de désarroi dont nous avons pu être témoins au cours de ce travail d'immersion en communauté, un élément troublant est revenu souvent, il s'agit de l'incompréhension du monde médical envers ces malades pour lesquels on ne trouve aucun diagnostic correct. Peut-être le plus dur est-il pour un médecin de ne pas pouvoir poser un diagnostic, cependant l'humilité est de rigueur face à ces 8'000 maladies rares.

5. Quelques définitions

5.1 Maladie orpheline

Les maladies orphelines regroupent les maladies rares et les maladies négligées. Elles sont dites « orphelines » de recherche et d'intérêt du marché, ainsi que de développement de traitements pharmaceutiques et de désintérêt politique de santé publique. Elles se regroupent dans le sens d'une nécessité commune de besoins d'un mécanisme de régulation économique.

5.2 Maladie négligée

Les maladies négligées sont des maladies transmissibles communes qui affectent principalement les personnes vivant dans des pays en voie de développement. Contrairement aux maladies orphelines, les maladies négligées sont fréquentes dans les pays en voie de développement.

5.3 Médicament orphelin

Les médicaments orphelins sont des produits médicaux destinés au traitement, au diagnostic ou à la prévention de maladies rares. Ils sont « orphelins » dans le sens où leur développement et mise sur le marché ne sont pas rentables pour l'industrie pharmaceutique, du fait de la faible population souffrant de maladies rares. Les gouvernements et les associations de patients affectés par les maladies rares ont ainsi souligné le besoin d'incitations économiques afin d'encourager les industries pharmaceutiques à développer et à commercialiser des médicaments destinés au traitement des maladies rares.

Références

ⁱ Jean Brignon, J.B., 2007. *Petit précis de santé publique*. 1st ed. Paris: Lamarre.

ⁱⁱ Idem

ⁱⁱⁱ Anna Kole, François Faurisson. (2009). Understanding rare diseases as a public health priority. In: Eurordis *The voice of 12'000 patients*. France: Eurordis, p.20

^{iv} Marie T Vanier, 2010. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. Available at: <<http://www.ojrd.com/content/5/1/16#>> [Accessed 1 June 2011].

^v Patterson M.C., Vecchio D., Prady H., Abel L., Wraith J.E. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol* 6,765-772; 2007.

^{vi} Pineda M, Wraith JE, Sedel F, et al. Miglustat in patients with Niemann-Pick type C disease (NPC): a multicentre retrospective survey. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 31(Suppl 1) 98; 2008.

^{vii} BLACKSWAN Foundation. 2011. *BLACKSWAN Foundation*. [ONLINE] Disponible sur: <http://www.blackswanfoundation.ch/fr/qui-sommes-nous/team.html>. [Accédé le 20 Juin 2011].

^{viii} Orphanet: À propos des maladies rares. 2011. Orphanet: À propos des maladies rares. [ONLINE] Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FR#wiard. [Accessed 22 June 2011].

^{ix} Idem

^x Idem

^{xi} Anna Kole, François Faurisson. (2009). Understanding rare diseases as a public health priority. In: Eurordis *The voice of 12'000 patients*. France: Eurordis

^{xii} Professeur Baumgartner, Berne, le 22 février 2011.

^{xiii} Preamble to the WHO Constitution.

^{xiv} Anna Kole, François Faurisson. (2009). Understanding rare diseases as a public health priority. In: Eurordis *The voice of 12'000 patients*. France: Eurordis, p.48

^{xv} Qu'est-ce qu'une Maladie Rare ? | www.eurordis.org . 2011. Qu'est-ce qu'une Maladie Rare ? | www.eurordis.org . [ONLINE] Available at: <http://www.eurordis.org/fr/content/quest-ce-quune-maladie-rare>. [Accessed 21 June 2011].

^{xvi} Niederer, A. N., 2011. "Die Diagnose war Schock und Erleichterung". Neue Zürcher Zeitung, 18 February.

^{xvii} Anna Kole, François Faurisson. (2009). Understanding rare diseases as a public health priority. In: Eurordis *The voice of 12'000 patients*. France: Eurordis, p.48

^{xviii} Anna Kole, François Faurisson. (2009). Understanding rare diseases as a public health priority. In: Eurordis *The voice of 12'000 patients*. France: Eurordis, p.27

^{xix} Anna Kole, François Faurisson. (2009). Understanding rare diseases as a public health priority. In: Eurordis *The voice of 12'000 patients*. France: Eurordis, p.48

^{xx} Anna Kole, François Faurisson. (2009). Understanding rare diseases as a public health priority. In: Eurordis *The voice of 12'000 patients*. France: Eurordis, p.47

^{xxi} http://www.gsk.fr/avenirdelasante/fiche_pratique/medicament/images/marche_medicament.jpg. Dernier accès, 28 mai 2011

^{xxii} Dr Patrick Salmon. (2009). Regulatory Procedures. [Online Video]. 16 June. Available from: <http://www.eurordis.org/training-resources>. [Accessed: 08 June 2011].

^{xxiii} COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. (2005). *GUIDELINE ON PROCEDURES FOR THE GRANTING OF A MARKETING*. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004883.pdf. Last accessed 18 juin 2011.

^{xxiv} Dr Patrick Salmon. (2009). Regulatory Procedures. [Online Video]. 16 June. Available from: <http://www.eurordis.org/training-resources>. [Accessed: 08 June 2011].

^{xxv} Idem

^{xxvi} Alastair Kent (trad. P. Chabot). (2001). Médicament orphelin. In: De Boeck *Nouvelle encyclopédie de bioéthique*. Bruxelles: De Boeck. p.591-593

^{xxvii} Orphanet: À propos des médicaments orphelins. 2011. Orphanet: À propos des médicaments orphelins. [ONLINE] Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR. [Accessed 22 June 2011].

^{xxviii} Swissmedic. (2011). *Commentaires sur les médicaments orphelins (Orphan Drugs)* (art. 4 – 7 et 24 – 26 OASMed)*. Available: http://www.swissmedic.ch/org/00064/00067/00331/00631/index.html?lang=fr&download=NHZLpZeg7t,Inp6I0NTU042I2Z6ln1ae2IZn4Z2qZpnO2Yquq2Z6gpJCDdH54gmym162epYbg2c_JJKbNoKS6A--. Last accessed 10 Juin 2011.

^{xxix} swissmedic - Institut suisse des produits thérapeutiques - Médicaments à usage humain et vétérinaire. 2011. swissmedic - Institut suisse des produits thérapeutiques - Médicaments à usage humain et vétérinaire. [ONLINE] Available at: <http://www.swissmedic.ch/daten/00080/00251/index.html?lang=fr>. [Accessed 12 June 2011].

^{xxx} European Parliament 1999- STOA PUBLICATIONS- Orphan Drugs- PE 167 780/Fin.St. Présentation du Prof Josep Torrent-Farnell (président du COMP) à l'Annual EuroMeeting 2001, Barcelone, 6-9 mars 2001.

^{xxxix} Developing Products for Rare Diseases & Conditions. 2011. *Developing Products for Rare Diseases & Conditions*. [ONLINE] Available at: <http://www.fda.gov/forindustry/developingproductsforrare diseasesconditions/default.htm>. [Accessed 22 June 2011].

^{xxxix} Eurordis - Un document d'EURORDIS évalue l'impact réel des médicaments orphelins en Europe (11/09). 2011. *Eurordis - Un document d'EURORDIS évalue l'impact réel des médicaments orphelins en Europe (11/09)*. [ONLINE] Available at: http://archive.eurordis.org/article.php?id_article=2135. [Accessed 22 June 2011].

^{xxxix} Tsr1, 2011, 19:30, mercredi 15 juin 2011, disponible sur tsr.ch.

^{xxxix} Alcimed. Study on orphan drugs. Part I. Paris: Alcimed, 2005. Available at: http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/pricestudy/final_final_report_part_1_web_en.pdf [Last accessed 20 June 2011]

^{xxxix} Markus Grill. (2011). *Doctors Use Untested Medication for Deadly E. Coli*. Available: <http://www.spiegel.de/international/germany/0,1518,766918,00.html>. Last accessed 20th Jun 2011.

^{xxxix} Peter A. Ubel, What Is the Price of Life and Why Doesn't It Increase at the Rate of Inflation?, *Arch Intern Med*. 2003 ; 163:1637-1641.

^{xxxix} **Connock M, Wang D, Fry-Smith A, et al.** Birmingham: University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology. West Midlands Health Technology Assessment. Prevalence and prognosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and the clinical and cost-effectiveness of eculizumab. 2008.

^{xxxix} Idem

^{xxxix} McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ* 2005;331:1016-19

^{xl} McCabe C, Tsuchiya A, Claxton K, et al. Orphan drugs revisited. *QJM* 2006;99:341-5

^{xli} Article 2.3 de l'Ordonnance concernant les infirmités congénitales (OIC) du 9 décembre 1985 (Etat le 1^{er} janvier 2010).

^{xlii} Idem

^{xliii} Art 32 Ordonnance sur les Prestation de l'assurance des soins, 29 septembre 1995 (Etat le 1^{er} mars 2011)

^{xliii} Art 33 Ordonnance sur les Prestation de l'assurance des soins, 29 septembre 1995 (Etat le 1^{er} mars 2011)

^{xliii} Art 34 Ordonnance sur les Prestation de l'assurance des soins, 29 septembre 1995 (Etat le 1^{er} mars 2011)

^{xliii} Art 35 Ordonnance sur les Prestation de l'assurance des soins, 29 septembre 1995 (Etat le 1^{er} mars 2011)

^{xliii} **Shah SS, Hall M, Goodman DM, et al.** *Off-label drug use in hospitalized children*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:282-90.

^{xliii} Städler, I.S., 2011. Heikler Entscheid ums Bezahlen eines 300 000 Franken teuren Heilmittels. *Tages-Anzeiger*, 21 May. 7.

^{xlix} « La prévalence à la naissance de la forme infantile est estimée à 1/ 138 000 et l'incidence vie durant de la forme tardive est estimée à 1/ 57 000. » in Drs I. Maire et R. Froissart, " Glycogénose type 2", in *Orphanet*, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=365, page consultée le 3 juin 2011.

^l Arrêt du tribunal fédéral 9c_344 du 23/09/2010

- ^{li} F. EWALD, L'État providence, Paris, Grasset, 1986, p. 543
- ^{lii} Point 7.8 de l'arrêt 9c_344 du tribunal fédéral datant du 23 novembre 2010.
- ^{liii} Statistisches Jahrbuch der Schweiz 2010.
- ^{liiv} Idem
- ^{liv} 11.5157 - Prise en charge des coûts des thérapies des maladies rares - Curia Vista - Objets parlementaires - L'Assemblée fédérale - Le Parlement suisse . 2011. 11.5157 - Prise en charge des coûts des thérapies des maladies rares - Curia Vista - Objets parlementaires - L'Assemblée fédérale - Le Parlement suisse . [ONLINE] Available at: http://www.parlament.ch/f/suche/pages/geschaefte.aspx?gesch_id=20115157. [Accessed 21 June 2011].
- ^{livi} 11.3306 - Une limite de coûts de 100 000 francs pour les thérapies médicales? - Curia Vista - Objets parlementaires - L'Assemblée fédérale - Le Parlement suisse . 2011. 11.3306 - Une limite de coûts de 100 000 francs pour les thérapies médicales? - Curia Vista - Objets parlementaires - L'Assemblée fédérale - Le Parlement suisse . [ONLINE] Available at: http://www.parlament.ch/f/suche/pages/geschaefte.aspx?gesch_id=20113306. [Accessed 21 June 2011]
- ^{lvii} 11.3218 - Combien vaut une année de vie? - Curia Vista - Objets parlementaires - L'Assemblée fédérale - Le Parlement suisse . 2011. 11.3218 - Combien vaut une année de vie? - Curia Vista - Objets parlementaires - L'Assemblée fédérale - Le Parlement suisse . [ONLINE] Available at: http://www.parlament.ch/f/suche/pages/geschaefte.aspx?gesch_id=20113218. [Accessed 21 June 2011].
- ^{lviii} 20 Minutes Online - Les Suisses pour un remboursement - Suisse. 2011. *20 Minutes Online - Les Suisses pour un remboursement - Suisse*. [ONLINE] Available at: <http://www.20min.ch/ro/news/suisse/story/Les-Suisses-pour-un-remboursement-12840441>. [Accessed 23 June 2011].
- ^{lix} LeTemps.ch | Les maladies rares doivent être remboursées, jugent les Suisses. 2011. *LeTemps.ch | Les maladies rares doivent être remboursées, jugent les Suisses*. [ONLINE] Available at: http://www.letemps.ch/Page/Uuid/386c2466-9cbb-11e0-ac8b-a73c57d93f3e/Les_maladies_rares_doivent_%C3%AAtre_rembours%C3%A9es_jugent_les_Suisses. [Accessed 23 June 2011].
- ^{lx} Les maladies rares devraient être remboursées - tsr.ch - info - sciences-tech.. 2011. *Les maladies rares devraient être remboursées - tsr.ch - info - sciences-tech.*. [ONLINE] Available at: <http://www.tsr.ch/info/sciences-tech/3224115-les-maladies-rares-devraient-etre-remboursees.html>. [Accessed 23 June 2011].