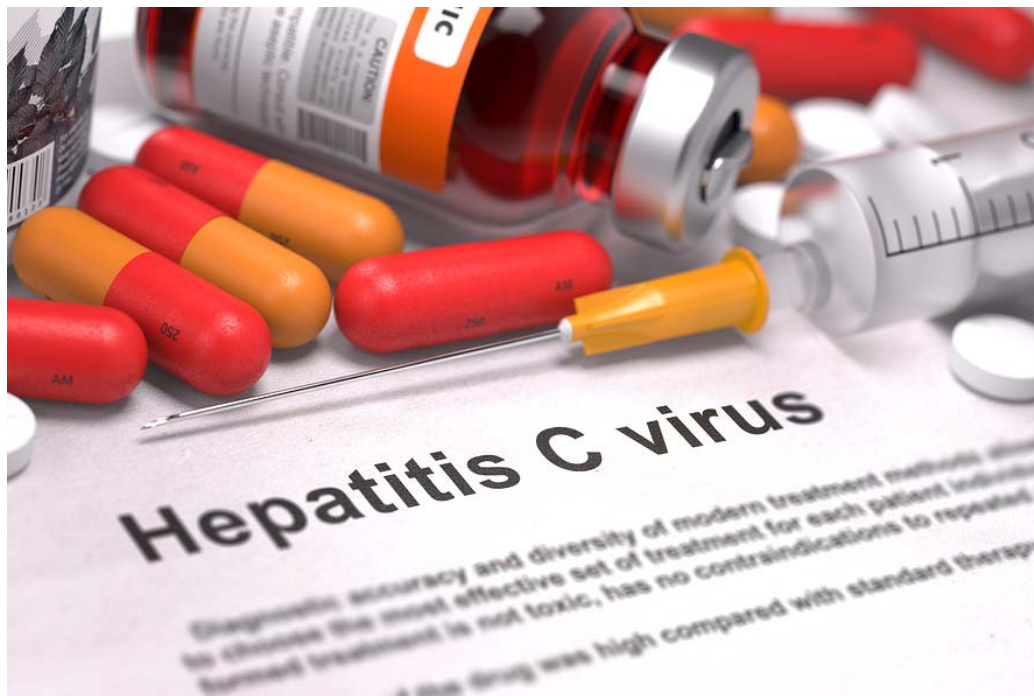


## SAMENVATTING

# NAAR EEN UITBREIDING VAN DE TERUGBETALING VAN DE HEPATITIS C-BEHANDELINGEN?





## **SAMENVATTING**

# NAAR EEN UITBREIDING VAN DE TERUGBETALING VAN DE HEPATITIS C-BEHANDELINGEN?

SOPHIE GERKENS, NANCY THIRY, FRANK HULSTAERT, JO ROBAYS





## ■ VOORWOORD

Het verschijnen van de nieuwe antivirale middelen tegen hepatitis C infectie is ongetwijfeld een van de grote medische doorbraken van de voorbije jaren. Ze zijn spectaculair beter dan de behandelingen die tot voor kort gangbaar waren: hogere genezingscijfers en – zeker niet minder belangrijk – veel minder nevenwerkingen. Nieuwe hoop voor de duizenden mensen die al jaren, soms decennia lang, drager zijn van dit virus. Ware het niet dat deze middelen ook excessief duur zijn. Met als gevolg dat we, om ons systeem enigszins in balans te houden, in de pijnlijk cynische situatie gewrongen worden waarbij patiënten moeten wachten tot ze onherstelbare leverschade hebben vooraleer ze het middel terugbetaald krijgen... dat, indien tijdig toegediend, deze schade had kunnen voorkomen.

Ook al evolueert niet elke besmette persoon steeds naar deze ernstige eindstadia, en ook al is die evolutie meestal erg langzaam, feit blijft dat hepatitis C dragers dag in dag uit leven met een tiikkende tijdbom in hun lichaam, plus de vrees dat ze iemand anders kunnen besmetten. En dan wordt wachten op een behandeling moeilijk, zeker als je weet dat het werkzame geneesmiddel voorhanden is.

De torenhoge prijzen van deze anti-virale middelen hebben wereldwijd de discussie over het huidige marktmodel voor geneesmiddelen op de agenda gezet – ook het KCE samen met de Nederlandse collega's van het ZIN heeft over mogelijke alternatieve scenario's nagedacht (short URL?), maar dit was eerder een denkoefening op (middel)lange termijn. Intussen willen we liefst vandaag al zoveel mogelijk patiënten helpen.

In dit rapport belichten we een paar strategieën om op korte termijn met het probleem om te gaan. Het is niet aan het KCE om hierin een keuze te maken, maar wij hopen dat we met een heldere voorstelling van de verschillende opties de beleidsmakers zullen geholpen hebben bij een beslissing die hoe dan ook moeilijk zal blijven.

Christian LÉONARD  
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS  
Algemeen Directeur



## ■ KERN BOODSCHAPPEN

- Er zijn geen exacte cijfers over het totale aantal met hepatitis C besmette personen in België.
- De geneesmiddelencombinaties van de nieuwe generatie, de zogenoemde 'direct-acting antivirals' (DAA) resulteren in erg hoge waarden (tot 95%) van blijvend virologisch antwoord (sustained virological response of SVR). Ze worden goed verdragen en laten toe de duurtijd van de behandeling te beperken (vaak tot 12 weken), wat een grote verbetering is in vergelijking met de vorige behandelingen.
- Vandaag worden deze nieuwe 'direct-acting antivirals' enkel terugbetaald voor patiënten in een gevorderd fibrotestadium (graad F3 of F4) en voor getransplanteerde patiënten (voor en na transplantatie). In ons land gaat het om enkele honderden patiënten per jaar. Gezien de doeltreffendheid van deze behandelingen werd ons gevraagd of deze doelgroep moet worden uitgebreid.
- Standaard werd het fibrotestadium bepaald door een leverbiopsie. Er bestaan nu andere, niet-invasieve testen (elastografie en bloedtesten), maar we beschikken nog niet over betrouwbare gegevens over de performantie van een combinatie van deze testen.
- Deze studie onderzoekt de kosten en voordelen van de verschillende strategieën: niet behandelen, behandelen vanaf stadium F3 (huidige situatie), behandelen vanaf stadium F2 (op basis van een elastografie en bloedtesten), behandeling van de patiënten met een positieve bloedtest en behandeling van alle personen die gekend drager zijn van het virus.
- Omdat de schade die het virus veroorzaakt grotendeels onomkeerbaar is, kan de grootste winst in levenskwaliteit worden behaald als de patiënten in een vroegtijdig stadium worden behandeld.
- De economische evaluatie toont aan dat hoe ruimer de criteria – en dus hoe vroegtijdiger de behandeling – hoe meer levensjaren in perfecte gezondheid (QALY) worden gewonnen aan een extra kost die onder de € 50.000/QALY blijft.
- Het zo vroeg mogelijk behandelen van alle patiënten die drager zijn van het virus voordat hun toestand achteruitgaat, kan echter budgettair erg zwaar wegen. Daarom stellen we een geleidelijke uitbreiding van de terugbetaling van de DAA-behandelingen voor.
- De budgettaire impact van deze geleidelijke uitbreiding is echter moeilijk te voorspellen omwille van verschillende onzekerheden, o.a. over het aantal en het profiel van de vandaag besmette en onbehandelde patiënten.
- Een trimestriële monitoring van het aantal behandelde patiënten en, indien nodig, een dringende heronderhandeling van de prijzen en de terugbetalingscriteria zijn noodzakelijk om een ontsporing van het budget te vermijden. Daarbij zou elke uitbreiding van de populatie die in aanmerking komt voor een behandeling gepaard moeten gaan met een extra daling van de prijzen van die behandelingen, om de betaalbaarheid van ons gezondheidszorgsysteem niet in gevaar te brengen.



- Om grotere prijskortingen te verkrijgen, zodat de terugbetaling sneller kan worden uitgebreid, kan voor de aankoop van deze geneesmiddelen ook een openbare aanbesteding met andere landen worden gelanceerd.
- Zowel in België als internationaal is het hepatitis C virus steeds meer geconcentreerd in hoge risicogroepen, vooral de intraveneuze druggebruikers. Dit bemoeilijkt alle voorspellingen over de uitroeiing van het virus. Bij deze populaties moeten er voor de behandeling immers grote inspanningen van outreaching worden gedaan, en zijn ook ondersteunende en risicobeperkende programma's nodig.



## ■ **SYNTHESE**

### **INHOUDSTAFEL**

■	<b>VOORWOORD</b> .....	<b>1</b>
■	<b>KERN BOODSCHAPPEN</b> .....	<b>2</b>
■	<b>SYNTHESE</b> .....	<b>4</b>
<b>1.</b>	<b>CONTEXT VAN DIT RAPPORT</b> .....	<b>5</b>
1.1.	HEPATITIS C .....	5
1.2.	AANTAL PERSONEN BESMET MET HCV IN BELGIË .....	6
1.3.	DE BEHANDELINGEN.....	6
1.4.	DOELSTELLINGEN VAN DIT RAPPORT.....	7
<b>2.</b>	<b>TOELAATBAARHEIDSCRITERIA VOOR DE BEHANDELING</b> .....	<b>7</b>
2.1.	DE SITUATIE TOT VANDAAG.....	7
2.2.	HET STADIUM VAN DE FIBROSE BEPALEN MET NIET-INVASIEVE TESTEN?.....	7
2.3.	BEPALING VAN DE TOELAATBAARHEIDSCRITERIA”.....	8
<b>3.</b>	<b>KOSTENEFFECTIVITEIT VAN DE VERSCHILLENDE STRATEGIEËN</b> .....	<b>9</b>
3.1.	VIJF STRATEGIEËN.....	9
3.2.	METHODE.....	10
3.3.	RESULTAAT VAN DE KOSTENEFFECTIVITEITS- EN KOSTENUTILITEITSANALYSES.....	12
3.4.	AANPAK VAN DE ONZEKERHEID .....	14
<b>4.</b>	<b>BUDGETTAIRE IMPACT</b> .....	<b>16</b>
<b>5.</b>	<b>NAAR EEN UITROEIING?</b> .....	<b>21</b>
5.1.	DE INTRAVENEUZE DRUGGEBRUIKERS (IDU).....	21
5.2.	MSM (MEN HAVING SEX WITH MEN) .....	21
5.3.	IMMIGRATIE .....	21
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIE EN DISCUSSIE : NAAR EEN ANDER TERUGBETALINGSMODEL ?</b> .....	<b>22</b>
■	<b>AANBEVELINGEN</b> .....	<b>24</b>





## 1. CONTEXT VAN DIT RAPPORT

### 1.1. Hepatitis C

Het hepatitis C virus (HCV) werd ontdekt in 1989. Vanaf dan werd de ziekte hepatitis C genoemd, daarvoor sprak men van “non-A non-B” hepatitis.

Het HCV wordt voornamelijk doorgegeven **via het bloed** (zie kader). Bij sommige mensen verdwijnt het virus spontaan, maar in 75% tot 80% van de gevallen evolueert de infectie naar een chronische aandoening. Deze kan meerdere decennia asymptomatisch blijven, om dan geruisloos te evolueren naar een leverfibrose, daarna een **cirrose** en eventueel **kanker (levercarcinoom)** of een **leverdecompensatie**. Deze twee laatste complicaties zijn levensbedreigend op relatief korte termijn. De enige mogelijke behandeling is een levertransplantatie.

Men schat dat vandaag in België 40% van de terminale gevallen van cirrose veroorzaakt wordt door het hepatitis C virus. Volgens de gegevens van het HepCar Registry (2003) blijkt dat in dat jaar, 41% van de 131 nieuwe diagnoses van levercarcinoom in België, veroorzaakt werd door het hepatitis C virus, tegenover 17% door het hepatitis B virus, 30% door alcohol en 12% door diverse oorzaken.

De genezing van de infectie – spontaan of na behandeling – garandeert geen immuniteit. De patiënten kunnen daarna opnieuw besmet raken.

Tijdens de asymptomatische jaren dat de patiënt drager is van het virus, kan hij ook anderen besmetten.

#### Manieren van besmetting

Het HCV wordt vooral doorgegeven via het bloed. Tot in 1990, het jaar waarin de systematische screening van bloeddonoren werd ingevoerd, waren bloedtransfusies en orgaantransplantaties de voornaamste bronnen van besmetting (voornamelijk genotype 1). Dankzij de voorzorgsmaatregelen bij bloeddonatie is deze besmettingshaard in ons land vandaag verdwenen.

Sinds 1990 vinden in de westerse landen de grote meerderheid (80% tot 90%) van de nieuwe HCV-besmettingen plaats bij intraveneuze drugsgebruikers (IDU), door het delen van naalden en ander injectiemateriaal. Men schat dat meer dan 50% van de West-Europese IDU-populatie besmet is met het HCV. Een ander, minder vaak voorkomende manier om te worden besmet, die ook wordt vermeld in de literatuur, is via de neus, door het delen van materiaal zoals rietjes, om drugs in poedervorm te snuiven (cocaïne, heroïne).

Besmetting door seksueel contact wordt vaker vastgesteld bij HIV-seropositieve, homoseksuele en biseksuele mannen, vooral bij degenen die syfilis en/of lymphogranuloma venereum opliepen.

Minder vaak voorkomende manieren van besmetting zijn het plaatsen van tatoeages, medische procedures en besmetting van moeder op kind bij de geboorte.

Er worden ook nieuwe infecties met HCV vastgesteld bij migranten van de eerste generatie uit landen met hoge HCV-prevalentie, maar er zijn erg weinig statistieken om de omvang van dit probleem in ons land te bepalen.



## 1.2. Aantal personen besmet met HCV in België

Er bestaan weinig exacte gegevens over de epidemiologie van hepatitis C in ons land. Oude cijfers (1994) schatten de seroprevalentie van het virus (aanwezigheid van antilichamen tegen het HCV in het bloed) op 0.87%-1% van de Vlaamse bevolking, wat na extrapolatie naar België neerkwam op tussen de 93 000 en 107 000 personen (waarvan de helft niet wist dat ze drager was). Een andere studie uit 2007 schatte de seroprevalentie op 0.12%, wat neerkwam op ongeveer 12 500 personen.

Heel recent (2015) schatte het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid de incidentie van HCV jaarlijks op ongeveer 1500 nieuwe gevallen (13,6 gevallen op 100 000 bewoners per jaar).

Uit de internationale seroprevalentiegegevens blijkt dat hepatitis C zich tegenwoordig steeds meer concentreert in bepaalde **risicogroepen**, maar over deze populaties bestaan er zeer weinig Belgische gegevens:

- Voor de **intraveneuze drugsgebruikers** (IDU) wijzen de recentste gegevens (2011) op een seroprevalentie van 55%, maar deze cijfers zijn gebaseerd op heterogene gegevens en vrij beperkte groepen. Ze moeten dus met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.
- In 2006 werd geschat dat 7.5% van de gedetineerden in Belgische gevangenissen drager waren van anti-HCV antilichamen. Volgens een andere studie uit 2004 was ongeveer 76% van de gedetineerden die intraveneuze drugs gebruikten positief.
- Een andere risicogroep die de voorbije 15 jaar werd geïdentificeerd, is die van de mannen die seksuele contacten hebben met andere mannen (*men having sex with men* - MSM). De jaarlijkse incidentie van de HCV-infectie bij de HIV-seropositieve MSM steeg van 0.2% in 2001 tot 1.51% in 2008, om in 2009 te pieken tot 2.9%. De infectie wordt vaak in verband gebracht met andere seksueel overdraagbare aandoeningen.
- Er worden ook nieuwe infecties met HCV vastgesteld bij migranten van de eerste generatie uit landen met een hoge HCV-prevalentie.

## 1.3. De behandelingen

Er bestaat **geen preventieve vaccinatie** tegen hepatitis C.

Gedurende lange tijd bestond de standaardbehandeling van hepatitis C uit inspuitingen **met interferon alpha** (IFN $\alpha$ ), dat een breed antiviraal effect heeft. Daarna werden langwerkende vormen (PegIFN) van interferon en combinaties met **ribavirine** (RBV) oraal ingenomen. De werkzaamheid van deze behandelingen wordt gemeten door een meting van het **blijvend virologisch antwoord** (SVR, sustained virological response) in het bloed. Er is een SVR als 12 of 24 weken na het einde van de behandeling het virus niet in het bloed kan worden opgespoord. Maar zelfs dan kan het virus terug opduiken bij een klein percentage patiënten.

De werkzaamheid van de behandeling met interferon is variabel en hangt ook af van het virale genotype. Zo behaalt 80% van de mensen besmet met genotypes 2 en 3 een SVR na 6 maanden behandeling met de combinatie pegIFN en RBV. Daarentegen is dit bij slechts 45% van de besmettingen met genotype 1 het geval, na een behandeling van 12 maanden (KCE report 173). Bovendien hebben deze geneesmiddelen ernstige nevenwerkingen (vermoeidheid, depressie), naast de symptomen van de ziekte zelf. Dit zorgt ervoor dat de patiënten de behandeling niet of onvolledig volgen. Er zijn ook heel wat tegenindicaties, waardoor bepaalde patiënten de behandeling niet kunnen krijgen.

Enkele jaren geleden deed een nieuwe generatie antivirale middelen zijn intrede. Zij kunnen de ziekte behandelen zonder gebruik van interferon en soms zelf zonder ribavirine. Deze "**direct-acting antivirals**" (**DAA**) zijn voor alle genotypes veel doeltreffender dan de voorgaande behandelingen. Samen kunnen ze 95% SVR of zelfs meer behalen. Daarnaast hebben ze minder nevenwerkingen en tegenindicaties en korten ze de behandelingsduur in, vaak tot 12 weken. Tegenover al deze voordelen staat een extreem hoge prijs (ongeveer € 40 000 voor niet-cirrose-patiënten). Om budgettaire redenen worden deze behandelingen daarom vandaag enkel terugbetaald (sinds 2015) voor patiënten in een gevorderd stadium (F3 of F4-graad fibrose – zie deel 2.2) en voor transplantatiepatiënten (pre- en posttransplantatie). In ons land zijn dat enkele honderden patiënten.



#### 1.4. Doelstellingen van dit rapport

De volgende vraag stelt zich nu: **is het gezien de doeltreffendheid, de tolerantie en de veiligheid van de nieuwe beschikbare geneesmiddelen, niet aan te raden hun terugbetaling uit te breiden naar patiënten in een minder gevorderd stadium, of zelfs naar iedereen die besmet is met het virus?**

Door de zeer hoge prijs van deze behandelingen zou een dergelijke uitbreiding het budget van de sociale zekerheid echter in gevaar kunnen brengen (andere Europese landen kampen met hetzelfde probleem).

**De patiëntcategorieën die het meest baat zullen hebben bij de behandeling op het vlak van kosteneffectiviteit moeten daarom worden geïdentificeerd en de budgettaire impact van een dergelijke uitbreiding moet worden onderzocht.**

Dat is het voorwerp van deze studie, die werd uitgevoerd op vraag van het RIZIV.

We benadrukken dat enkel de nieuwe behandelingen met DAA worden onderzocht. De beslissing om de producten op basis van interferon niet in de studie op te nemen werd genomen in overleg met Belgische experts en het RIZIV, vooral omwille van hun talrijke nevenwerkingen.

## 2. TOELAATBAARHEIDSCRITERIA VOOR DE BEHANDELING

### 2.1. De situatie tot vandaag

De DAA die in België beschikbaar zijn op het moment van schrijven zijn sofosbuvir (Sovaldi®, Gilead), sofosbuvir in combinatie met ledipasvir (Harvoni®, Gilead), een combinatie van ombitasvir, paritaprevir en ritonavir (Viekirax®, Abbvie), dasabuvir (Exviera®, Abbvie), daclatasvir (Daklinza®, Bristol-Myers Squibb) en simeprevir (Olysio®, Janssen-Cilag). Er werden voor deze moleculen “overeenkomsten voor tijdelijke terugbetaling” met het RIZIV afgesloten. Deze overeenkomsten bevatten de terugbetalingsvoorwaarden en vertrouwelijke prijs-volume-akkoorden. De prijs die het RIZIV uiteindelijk betaalt wordt dus niet publiek gemaakt.

De overeenkomsten bepalen dat de terugbetaling van deze moleculen beperkt is tot patiënten met chronische hepatitis met stadium F3 of F4 leverfibrose, en voor of na levertransplantatie. Enkel universitaire ziekenhuizen kunnen deze behandelingen momenteel voorschrijven.

De onderhandelde overeenkomsten worden normaal gezien in de loop van de zomer van 2016 herzien, waarbij een eventuele uitbreiding van het doelpubliek ook wordt bekeken.

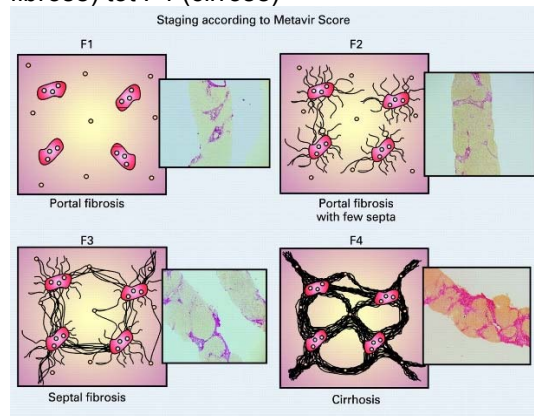
### 2.2. Het stadium van de fibrose bepalen met niet-invasieve testen?

Tot voor kort werd de graad van leverfibrose gewoonlijk bepaald door een histologisch onderzoek (onder de microscoop) van een leverstaal genomen door een **leverbiopsie**. Het resultaat van een biopsie wordt uitgedrukt met een METAVIR-score die de graad van de leverfibrose bepaalt op basis van histologische eigenschappen (F score) en van de graad van ontstekingsactiviteit (A score) van het staal.



### De METAVIR F score

De fibrotestadia volgens METAVIR gaan van F0 (geen fibrose) tot F4 (cirrose)



<http://gut.bmj.com/content/58/6/846/F6.large.jpg>

<http://www.pathologyoutlines.com/topic/liverchronichepgrading.html>

Een leverbiopsie is echter een invasieve test met een aantal risico's oa bloeding, vooral bij patiënten in een gevorderd stadium van de ziekte.

Vandaag wordt daarom de voorkeur gegeven aan **niet-invasieve testen**. We beschikken echter (nog) niet over studies naar de evolutie op lange termijn van patiënten op basis van de resultaten van deze niet-invasieve testen: de langste studie gaat over 9 jaar maar is vrij klein. De enige beschikbare studies zijn transversale onderzoeken die de sensitiviteit en de specificiteit van deze niet-invasieve test vergelijken met een biopsie.

We hebben ons beperkt tot de standaard gebruikte niet-invasieve testen in België:

- de **elastografie**: dit onderzoek meet de stijfheid van het leverweefsel met een sonde met ultrasonen. Ze meet de verspreiding van een geluidsgolf in de lever. Hoe sneller de golf zich verplaatst, hoe harder het weefsel en hoe ernstiger de fibrose. Deze methode is niet-invasief, pijnloos en reproduceerbaar. Er bestaan verschillende varianten van de techniek (Fibroscan, ShearWave, ARFI). Volgens de experts is de interpretatie van een elastografie echter vrij subjectief.
- **Bloedtesten** die de resultaten van doseringen van verschillende markers van de leverfunctie combineren op basis van algoritmes die typisch zijn voor fibrose (FIB-4 score, Fibrotest). Volgens de experts is dit type test meer objectief.

### 2.3. Bepaling van de toelaatbaarheidscriteria

De toelaatbaarheidscriteria voor de terugbetaling van de behandelingen zijn volgens de Belgische experts van de werkgroep "hepatitis C" van de Commissie Terugbetaling van Geneesmiddelen (RIZIV) gebaseerd op **de combinatie van een elastografie en bloedtesten**. Als de resultaten van beide testen hoger liggen dan de hieronder vermelde waarden, beschouwt men het als een stadium gelijk aan of hoger dan een F2 METAVIR-score.

- Elastografie : Fibroscan  $\geq 7.2$  kPa of ShearWave  $\geq 7.1$  kPa of ARFI  $\geq 1,32$  m/s
- Bloedtesten: FIB-4  $> 1.45$  of Fibrotest gelijk aan of  $> 0.49$

Hierover bestaan er echter nog twee belangrijke onzekerheden, die moeilijk te kwantificeren zijn:

1. We kennen de sensitiviteit en de specificiteit van deze testen afzonderlijk, maar niet die van de gecombineerde testen. Zo kennen we de mate van **voorwaardelijke afhankelijkheid** niet, zijnde de waarschijnlijkheid dat een vals positief of vals negatief resultaat bij één van de twee testen ook een vals negatief of vals positief resultaat oplevert bij de andere test.



Voor strategie 2 van de terugbetaling (zie hieronder), gebaseerd op een combinatie van testen, stellen we dus **twee scenario's** voor:

- Een “sensitief” scenario (de combinatie van de testen heeft een sensitiviteit van 90% en een specificiteit van 90%): alle vals negatieven en vals positieven op een test zullen bij de andere test ook vals negatieven en vals positieven zijn;
- Een “specifiek” scenario (de combinatie van de testen heeft een sensitiviteit van 80% en een specificiteit van 95%): voorwaardelijke onafhankelijkheid, waarbij men aan sensitiviteit verliest maar wint aan specificiteit.

2. We hebben geen informatie over de **voorwaardelijke afhankelijkheid bij herhaalde testen**. Of met andere woorden: wat is het risico dat een patiënt in aanmerking komt voor de behandeling als hij het jaar voordien een vals negatief resultaat kreeg? En wat is het risico dat een echt negatief resultaat het jaar daarop een vals positief wordt? We zijn in ons model dus uitgegaan van een voorwaardelijke onafhankelijkheid bij herhaalde testen, maar dat is niet zeker.

Deze factor trekt onze voorspelling voor de effecten op korte termijn (binnen 2 tot 4 jaar) van elke test in twijfel; het zal dus van cruciaal belang zijn om een flexibel terugbetalingsmechanisme te vinden dat onderweg nog kan worden aangepast.

### 3. KOSTENEFFECTIVITEIT VAN DE VERSCHILLENDE STRATEGIEËN

#### 3.1. Vijf strategieën

We stellen vijf terugbetalingsstrategieën voor HCV-patiënten voor, op basis van de voorstellen van de werkgroep “hepatitis C” van het RIZIV.

- **Strategie 0 “geen behandeling”**: de patiënten worden niet getest of behandeld. Deze strategie is puur hypothetisch en dient als uitgangspunt voor de berekening van de budgettaire impact.
- **Strategie 1 “behandelen vanaf F3” (= de huidige praktijk in België)**: alle patiënten bij wie een chronische hepatitis C werd vastgesteld krijgen een biopsie en degenen met een fibroscore van  $\geq F3$  worden behandeld. Patiënten met een fibroscore onder de F3 worden elk jaar opnieuw getest tot ze in aanmerking komen voor de behandeling.
- **Strategie 2 “behandelen vanaf F2 op basis van de elastografie en de bloedtesten van de fibroscore (bijv. FIB-4)”**: alle patiënten bij wie een chronische hepatitis C werd vastgesteld worden getest met een combinatie van de twee niet-invasieve testen (een meer gedetailleerde omschrijving vindt u in het wetenschappelijke rapport). Degenen bij wie de twee testen de drempelwaarden overschrijden, krijgen een fibroscore van  $\geq F2$  en worden behandeld. De andere patiënten worden elk jaar opnieuw getest tot ze in aanmerking komen voor de behandeling.
- **Strategie 3 “behandelen op basis van positieve bloedtesten van de fibroscore”**: alle patiënten bij wie een chronische hepatitis C werd vastgesteld, worden getest met niet-invasieve bloedtesten (FIB-4). Degenen met positieve bloedresultaten worden behandeld. De andere patiënten worden elk jaar opnieuw getest tot ze in aanmerking komen voor de behandeling.
- **Strategie 4 “alle patiënten behandelen”**: alle patiënten bij wie een chronische hepatitis C werd vastgesteld (F0-F4) worden behandeld.



### 3.2. Methode

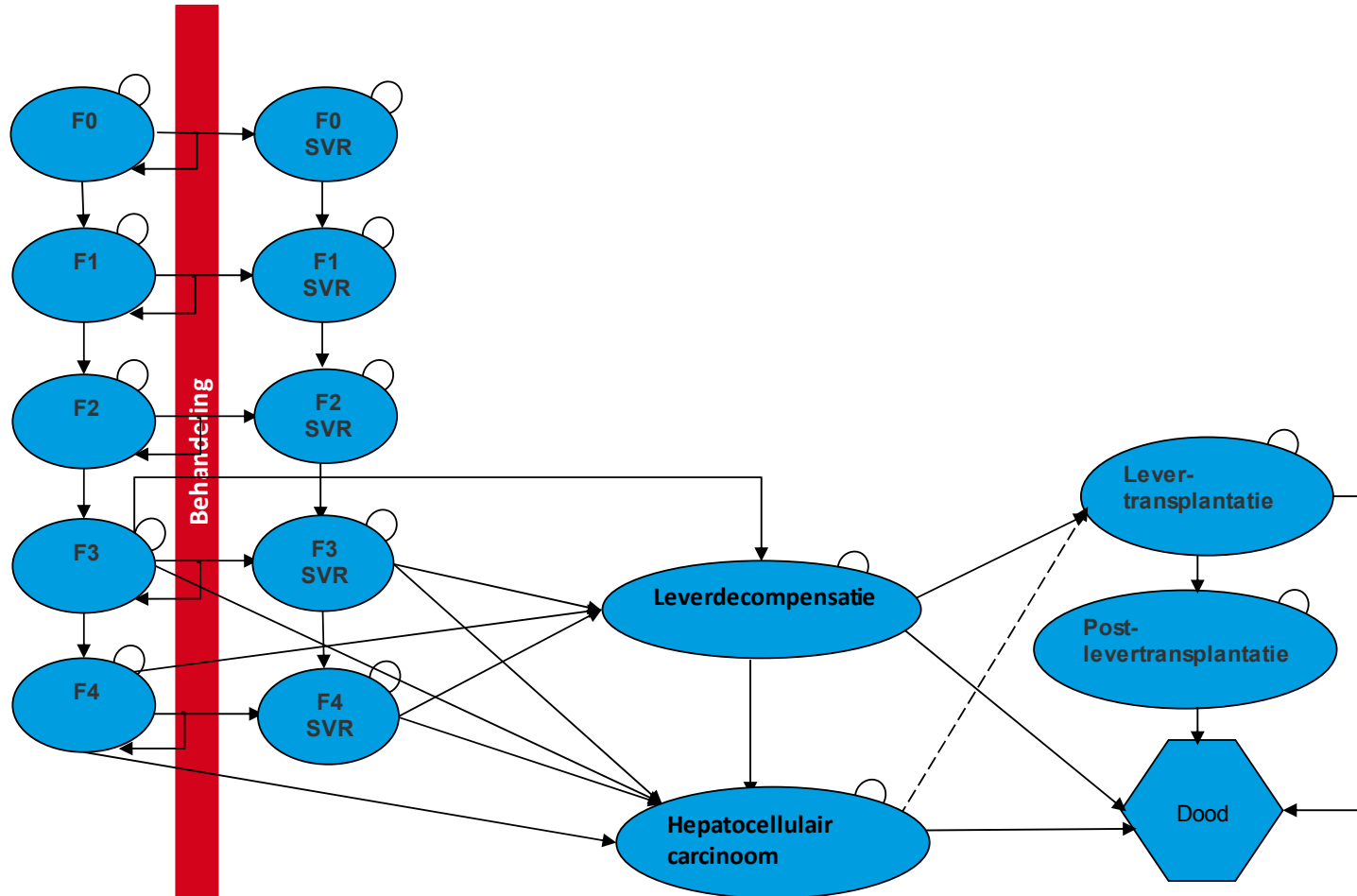
We hebben voor elk van deze strategieën een **kosteneffectiviteitsanalyse** (berekening van de extra kost per gewonnen levensjaar) en een **kostenutiliteitanalyse** (berekening van de extra kost per gewonnen levensjaar, gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven). Hiervoor ontwikkelden we een Markov-model in Excel. Zo konden we de evolutie van een patiëntcohort modelleren. Elke patiënt bevindt zich altijd in een van de verschillende toestanden die worden omschreven in het model – ook Markov-toestanden genoemd – dat de verschillende mogelijke evoluties van de patiënten weergeeft (zie Afbeelding 1). Elke toestand is daarna gelinkt aan een jaarlijkse waarschijnlijkheid om naar de volgende toestand te evolueren, aan een kost en aan een “utiliteit” (om de impact op de levenskwaliteit te kunnen evalueren). De analyses werden uitgevoerd volgens de Belgische richtlijnen voor economische evaluaties en analyses van budgettaire impact (KCE-rapport 183), waarvan de belangrijkste punten in het kader hieronder worden hernomen.

Zoals blijkt uit Afbeelding 1 gingen we ervan uit dat, zelfs na het behalen van een blijvend virologisch antwoord (SVR, sustained virological response), de ziekte bij bepaalde patiënten kon blijven evolueren, maar dat die waarschijnlijkheid kleiner is dan bij patiënten zonder SVR. De details van onze parameters (waarschijnlijkheid van transitie, kosten en baten) en hypothesen kunnen worden gevonden in het wetenschappelijke rapport. Een van de cruciale parameters van het model, de onderhandelde kost van de behandeling met DAA, is ons onbekend (die geneesmiddelen vallen allemaal onder een vertrouwelijk contract) en we hebben ons daarom moeten baseren op hypothesen. We zijn uitgegaan van een behandelingskost van niet-cirrose-patiënten van € 40 000 in de referentieanalyse en we hebben die kost daarna laten schommelen tussen € 17 500 en € 70 000 bij de analyse van de onzekerheid (zie wetenschappelijk rapport voor meer details).





Afbeelding 1 – Beschrijving van het Markov-model gebruikt bij de economische evaluatie



\* Zoals vermeld in het wetenschappelijke rapport, hadden we voor de patiënten met een hepatocellulair carcinoom slechts een globale specifieke waarschijnlijkheid van mortaliteit (met inbegrip van mortaliteit na transplantatie). Het aantal patiënten met een carcinoom dat werd getransplanteerd (pijl met stippellijn) werd dus enkel gebruikt om de behandelingskost van deze patiënten te berekenen. Ook werd een waarschijnlijkheid van mortaliteit toegepast op de verschillende toestanden voor alle oorzaken (= lussen in de afbeelding).

**Belangrijkste methodologische punten van de uitgevoerde analyses:**

**Perspectief van de evaluatie:** de analyse van de kosteneffectiviteit werd uitgevoerd vanuit het perspectief van de zorgbetaler. Daarbij werden uitsluitend de direct gerelateerde gezondheidskosten inbegrepen, zijnde de terugbetaling door het RIZIV en het officiële remgeld betaald door de patiënten. Voor de analyse van de budgettaire impact werd daarentegen enkel rekening gehouden met de terugbetalingen door het RIZIV.

**Doelpopulatie:** volwassen patiënten met een chronische hepatitis C infectie, met onderscheid volgens hun fibrosescore (F0-F4). De leeftijd van de patiënten bij het begin van het model was 45 jaar, wat de gemiddelde leeftijd van de gediagnosticeerde patiënten zou moeten zijn. We hebben geen analyses uitgevoerd voor specifieke populaties, zoals intraveneuze druggebruikers (IDU) (zie KCE-rapport 173 voor specifieke analyses van IDU).

**Tijdshorizon:** de volledige levensduur van de patiënt.

**Discontovoet:** 3% voor toekomstige kosten en 1.5% voor toekomstige effecten (0% voor de analyse van de budgettaire impact).

**Jaar van valorisatie van de kosten:** 2015 (in € voor België).

**3.3. Resultaat van de kosteneffectiviteits- en kostenutiliteitsanalyses**

Tabellen 1 en 2 tonen aan dat hoe ruimer de terugbetalingscriteria zijn, hoe eerder men de patiënten kan behandelen en hoe meer levensjaren (LY) en levensjaren in goede gezondheid (*quality-adjusted life year* – QALY) men wint. Bij strategie 4 overschrijdt de extra kost ten opzichte van strategie 3 echter de € 100 000 per gewonnen levensjaar. Als men echter de impact op de levenskwaliteit in rekening brengt, gaat het om € 12 362 per QALY.

Dit grote verschil is vooral gebaseerd op de hypothese dat er een relatief grote winst in kwaliteit van leven wordt behaald, als patiënten een SVR behalen. Dit is ook het geval voor patiënten zonder fibrose (stadium F0), die wel last hebben van klachten, zoals vermoeidheid.

Door het beperkte aantal beschikbare studies over dit onderwerp, wordt de terugbetaling van deze geneesmiddelen daarom best gekoppeld aan een gegevensinzameling over de levenskwaliteit van patiënten voor en na een SVR.

De beschikbare studies onderzochten daarentegen niet de impact op de levenskwaliteit van de asymptomatische patiënten die chronische drager van het virus zijn zonder het te beseffen of te merken. Het is daarom logisch dat een verbetering van de levenskwaliteit bij deze patiënten na een SVR meer beperkt is. Daarom kunnen onze resultaten niet worden geëxtrapoleerd naar een bevolkingsscreening, omdat dan de kans groot is dat de ICER's veel minder gunstig uitvallen.





**Tabel 1– Kosteneffectiviteitsanalyse van de verschillende strategieën voor 1000 patiënten (kost per gewonnen levensjaar-LY), voor een behandelingskost van € 40 000**

	Levensjaren	Extra levensjaren	Kost	Bijkomende kost	Bijkomende kost per gewonnen levensjaar (ICER)
<b>Strategie 0: Geen behandeling</b>	23 749.60	-	€ 54 823 613.18	-	-
<b>Strategie 1: Behandelen vanaf F3</b>	26 942.94	3 193.34	€ 55 561 782.21	€ 738 169.03	€ 231.16
<b>Strategie 2: Behandelen vanaf F2 (bloedtesten + elastografie)</b>	27 159.82	216.88	€ 56 893 082.83	€ 1 331 300.62	€ 6 138.47
<b>Strategie 3: Behandelen bij positieve bloedtesten</b>	27 177.64	17.82	€ 57 206 824.13	€ 313 741.29	€ 17 606.97
<b>Strategie 4: Alle patiënten behandelen</b>	27 189.32	11.68	€ 58 699 753.74	€ 1 492 929.61	€ 127 845.66

ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio, incremental cost-effectiveness ratio.

**Tabel 2 – Kosteneffectiviteitsanalyse van de verschillende strategieën voor 1000 patiënten (kost per levensjaar in perfecte gezondheid-QALY)**

	QALYs	Extra QALYs	Kost	Bijkomende kost	Bijkomende kost per gewonnen QALY (ICER)
<b>Strategie 0: Geen behandeling</b>	19 369.99	-	€ 54 823 613.18	-	-
<b>Strategie 1: Behandelen vanaf F3</b>	23 616.35	4 246.36	€ 55 561 782.21	€ 738 169.03	€ 173.84
<b>Strategie 2: Behandelen vanaf F2 (bloedtesten + elastografie)</b>	24 290.64	674.29	€ 56 893 082.83	€ 1 331 300.62	€ 1 974.38
<b>Strategie 3: Behandelen bij positieve bloedtesten</b>	24 379.14	88.50	€ 57 206 824.13	€ 313 741.29	€ 3 545.05
<b>Strategie 4: Alle patiënten behandelen</b>	24 499.91	120.77	€ 58 699 753.74	€ 1 492 929.61	€ 12 362.23

ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio, incremental cost-effectiveness ratio. QALY: levensjaren in perfecte gezondheid, quality adjusted life years.



### 3.4. Aanpak van de onzekerheid

Om de onzekerheid over onze parameters te analyseren hebben we verschillende scenario's getest die waren gebaseerd op het bereik van de mogelijke waarden voor elke onzekere parameter (mogelijke/realistische minimale en maximale waarden). Volgens onze analyse blijven onze conclusies geldig in de meeste onderzochte scenario's. Dus, hoe ruimer de terugbetalingscriteria – en hoe vroeger men behandelt – hoe meer levensjaren in perfecte gezondheid men wint, aan een extra kost per QALY onder de € 50 000, en zelfs in de meeste gevallen onder de € 20 000 (zie wetenschappelijk rapport voor de details).

De resultaten hangen echter voornamelijk af van de prijs van de DAA. Zoals reeds gezegd, is de onderhandelde prijs, na korting, onbekend. Verschillende puur hypothetische scenario's werden daarom getest: €17 500, €35 000, €40 000 en €70 000 voor niet-cirroze-patiënten (<F4) en € 21 000, €42 000, €63 000 en €84 000 vanaf F4. De analyse van de onzekerheid over de prijzen van de behandelingen heeft aangetoond dat, uitgaande van onze laagste prijshypothesen (€17 500 voor de niet-cirroze-patiënten en € 21 000 vanaf F4), een onmiddellijke uitbreiding van de criteria uitsluitend op basis van de bloedtesten (strategie 3) de voorkeur zou hebben inzake kosteneffectiviteit, aangezien strategieën 1 en 2 zouden worden gedomineerd door deze strategie 3. Zelfs met de geteste maximale waarden blijft de extra kost per QALY van de verschillende strategieën onder de €26 000. De budgettaire impact blijft wel aanzienlijk (zie hieronder). De rangorde van de verschillende strategieën hangt ook van de veronderstelde performantie van de testen: sensibiliteit en specificiteit van de testen afzonderlijk en gecombineerd. De rangorde tussen de strategieën 1 tot 3 kan ook variëren: de impact van de behandeling (vooral de waarde van de SVR en de snelheid van vooruitgang na SVR) kan verschillen naargelang het fibrosestadium van de patiënt. Als men er bijvoorbeeld van uitgaat dat de behandeling minder doeltreffend is vanaf fibrosestadium F3 (een lagere SVR-waarde dan voor stadia F0-F2 of een grotere evolutie na SVR), wordt de strategie "patiënten behandelen vanaf F3" gedomineerd door de strategie die behandelt vanaf F2. Deze verschillende impact van de behandeling naargelang het fibrosestadium wordt nog niet goed beschreven in de literatuur en is dus puur hypothetisch. Ten slotte houdt de waarde van de ICER ook verband met de schatting van de snelheid van de evolutie van de

ziekte en met de kost van de globale medische behandeling. We kozen er bewust voor om geen probabilistische analyse, maar wel een multivariabele analyse uit te voeren, met een realistisch "best case" scenario (dat binnen het bereik van de potentiële waarden, de waarden weerhoudt die het meest in de richting gaan van een behandeling van de populatie in een vroegtijdig stadium van de ziekte) en een realistisch "worst case" scenario (dat binnen het bereik van de potentiële waarden, de waarden weerhoudt die het minst in de richting gaan van een behandeling van de populatie in een vroegtijdig stadium van de ziekte). Uit deze analyse blijkt dat in het beste geval ("best case" scenario) strategie 4 ("alle patiënten behandelen") alle andere strategieën domineert. In het slechtste geval ("worst case" scenario), liggen de extra kosten van de verschillende strategieën nog altijd lager dan € 50 000 per QALY (zie tabel 4). Daarbij zien we een uitgebreide dominantie van strategie 2 ("behandelen vanaf F2), wat betekent dat patiënten die enkel positieve bloedtesten hebben best onmiddellijk worden behandeld, zonder een elastografie uit te voeren. Dit hangt echter heel erg af van de performantie van de gecombineerde testen, die volledig onzeker blijft. De performantie van een combinatie van de bloedtesten met de elastografie moet dus worden geëvalueerd en de keuze van de doelpopulatie zal moeten worden aangepast in functie van de verkregen resultaten.

#### Waarom we geen probabilistische analyse hebben uitgevoerd

Hoewel de Belgische richtlijnen voor economische evaluaties aanraden een probabilistische sensitiviteitsanalyse uit te voeren om de onzekerheid van de verschillende parameters te behandelen, kan een dergelijke analyse enkel correct worden uitgevoerd als de onzekerheid over deze parameters voldoende is gekend en onderbouwd. Dat is hier jammer genoeg niet het geval. Zelfs al was deze onzekerheid voor bepaalde parameters beschikbaar, toch bleef ze volledig onbekend voor andere cruciale parameters van het model, vooral voor diegene van het natuurlijk verloop van de ziekte, het effect van de behandeling na het blijvend virologisch antwoord en de performantie van de gebruikte testen om het fibrosestadium te bepalen. Een probabilistische analyse zou de lezers de verkeerde indruk geven dat de resultaten betrouwbaar zijn en gebaseerd zijn op goed gedocumenteerde gegevens.



**Tabel 3 – “Best case” analyse**

	QALYs	Kosten	Extra kosten per gewonnen QALY (ICER)
<b>Strategie 0: Geen behandeling</b>	16 731.67	€ 83 130 203.11	Gedomineerde strategie*
<b>Strategie 1: Behandelen vanaf F3</b>	23 378.20	€ 44 905 583.33	Gedomineerde strategie*
<b>Strategie 2: Behandelen vanaf F2 (bloedtesten + elastografie)</b>	24 777.62	€ 41 301 076.33	Gedomineerde strategie*
<b>Strategie 3: Behandelen bij positieve bloedtesten</b>	25 653.43	€ 41 035 814.07	Gedomineerde strategie*
<b>Strategie 4: Alle patiënten behandelen</b>	26 018.92	€ 41 009 482.38	-

\*Een gedomineerde strategie is een strategie die geen zin heeft, omdat ze meer kost en minder goede resultaten oplevert dan de strategie waarmee ze wordt vergeleken.  
 ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio, incremental cost-effectiveness ratio.  
 QALY: levensjaren in perfecte gezondheid, quality adjusted life years.

**Tabel 4 – “Worst case” analyse**

	QALYs	Extra QALYs	Kosten	Extra kosten	Extra kosten per gewonnen QALY (ICER)
<b>Strategie 0: Geen behandeling</b>	18 062.95	-	€ 21 709 119.21	-	-
<b>Strategie 1: Behandelen vanaf F3</b>	20 335.45	2 272.50	€ 72 332 958.37	€ 50 623 839.16	€ 22 276.71
<b>Strategie 2: Behandelen vanaf F2 (bloedtesten + elastografie)</b>	20 783.68		€ 83 941 978.39		Zwakke dominantie*
<b>Strategie 3: Behandelen bij positieve bloedtesten</b>	20 845.14	509.69	€ 84 841 101.03	€ 12 508 142.67	€ 24 540.62
<b>Strategie 4: Alle patiënten behandelen</b>	20 899.80	54.66	€ 87 453 065.57	€ 2 611 964.54	€ 47 786.16

\*Een zwakke dominantie is een situatie waarbij een combinatie van twee interventies minder kost voor een identieke of betere doeltreffendheid in vergelijking met een andere interventie.

ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio, incremental cost-effectiveness ratio.  
 QALY: levensjaren in perfecte gezondheid, quality adjusted life years.



## 4. BUDGETTAIRE IMPACT

Door de hoge prijs van de behandelingen en het relatief hoge aantal te verwachten patiënten, vooral in de strategieën 3 en 4, zal de keuze van strategie onvermijdelijk beïnvloed worden door de ingeschatte budgettaire impact. Om een te zware belasting van het budget van de ziekteverzekering te vermijden, stellen wij een **progressieve uitbreiding van de terugbetaling** voor. We raden aan om te beginnen met een beperkt schema (de meest getroffen patiënten) om dan te evolueren naar een inclusiever schema (alle patiënten – zie schema hieronder). Aanpassingen met intervallen van twee jaar (of langere periodes, als dit nodig is door de budgettaire beperkingen) zouden het aantal nog te behandelen patiënten geleidelijk doen verminderen, vooraleer de terugbetaling naar meer patiënten uit te breiden.

### Eerste fase: Strategie 2

Alle patiënten vanaf F2 behandelen, dus met positieve elastografie  
(Fibroscan  $\geq 7.2$  kPa of ShearWave  $\geq 7.1$  kPa of ARFI  $\geq 1,32$  m/s)

EN

bloedtesten (+ FIB4  $> 1.45$  of Fibrotest gelijk aan of  $> 0.49$ )



### Tweede fase: Strategie 3

Alle patiënten met positieve bloedtesten behandelen  
(+ FIB4  $> 1.45$  of Fibrotest gelijk aan of  $> 0.49$ )



### Derde fase: Strategie 4

Alle positieve HCV-patiënten behandelen

We kunnen niet voorspellen hoeveel patiënten er elk jaar getest zullen worden en hoeveel er in aanmerking zullen komen voor de behandeling. De epidemiologie van de ziekte is in België immers slecht gekend, en er blijven onzekerheden over de performantie van de testen en over het profiel van de vandaag besmette patiënten (fibrosescore, patiënt die al werd behandeld of niet, intraveneuze druggebruiker of niet, enz.). We weten ook niet in welke mate een uitbreiding van de terugbetalingscriteria de clinici zal aanzetten om meer te screenen op hepatitis C en om nieuwe behandelingen op te starten. We moesten dus onze schatting van het aantal nieuwe geteste patiënten per jaar baseren op zuiver hypothetische cijfers (zie tabel 5).

**Om elke budgettaire ontsporing te vermijden bevelen we een monitoring aan.**



Tabel 5 – Fasering van strategieën 2-3-4

Jaar	Behandelingsstrategie	Verondersteld aantal geteste patiënten	Omvang
Jaar 1	Strategie 2: Behandelen vanaf F2 (bloedtesten + elastografie)	3000	2000-3500
Jaar 2	Strategie 2: Behandelen vanaf F2 (bloedtesten + elastografie)	3000	2000-3500
Jaar 3	Strategie 3: Behandelen bij positieve bloedtesten	3000	2000-3500
Jaar 4	Strategie 3: Behandelen bij positieve bloedtesten	3000	2000-3500
Jaar 5	Strategie 4: Alle patiënten behandelen	3000	2000-3500
Jaar 6	Strategie 4: Alle patiënten behandelen	2500	2000-3000
Jaar 7	Strategie 4: Alle patiënten behandelen	2000	1500-2500
Vanaf jaar 8	Strategie 4: Alle patiënten behandelen	1500	1000-2000

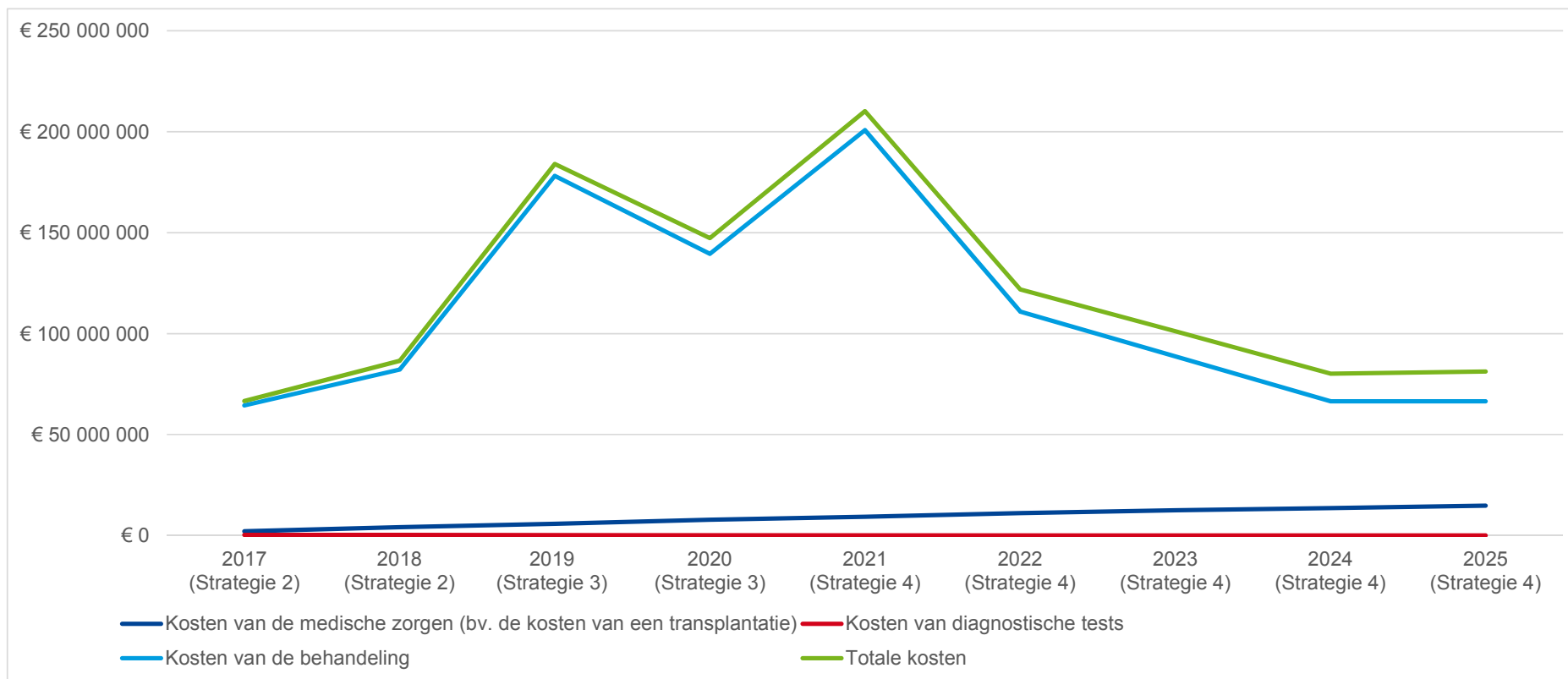
Afbeelding 2 geeft de totale budgettaire impact weer van de drie hierboven beschreven fases tot in 2025 (2030 in het wetenschappelijke rapport), op basis van de referentieparameters van het model (zie tabel 6 voor de behandeling van de onzekerheid rond deze parameters).

De resultaten in tabel 6 houden rekening met de kosten van de medische zorgen (leverkanker, transplantatie) die worden vermeden door de driefasige behandelingsstrategie, door de budgettaire impact van deze strategie te vergelijken met de strategie om niet te behandelen (incrementele analyse).

Om de grote onzekerheid over de analyse van de budgettaire impact aan te tonen, bevat tabel 6 verschillende scenario's (rond de prijzen, het aantal patiënten dat zal worden getest, evenals de "best case" / "worst case" die binnen het bereik van de potentiële waarden voor elke onzekere parameter de waarde weerhoudt die het meest/het minst in de richting gaat van een behandeling van de populatie in een vroegtijdig stadium van de ziekte).



Afbeelding 2 – Budgettaire impact van een geleidelijke invoering zoals omschreven in tabel 5 (2017-2025)





**Tabel 6 – Budgettaire impact van een geleidelijke invoering (zie tabel 5) vergeleken met “geen enkele behandeling” (2017-2023), met aanpak van de onzekerheid**

Scenario's:	Incrementele kosten	Strategie 2	Strategie 2	Strategie 3	Strategie 3	Strategie 4	Strategie 4	Strategie 4
		(F2)	(F2)	(+bloedtesten)	(+bloedtesten)	(iedereen)	(iedereen)	(iedereen)
		2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>(1) Kost van de behandelingen</b>								
€17 500 (€21 000, ≥ F4)	Medische behandeling	-€ 420 079	-€ 1 030 811	-€ 2 962 430	-€ 5 098 991	-€ 7 960 514	-€ 10 552 265	-€ 13 259 738
	<b>Totaal</b>	<b>€ 26 198 044</b>	<b>€ 33 056 955</b>	<b>€ 72 817 800</b>	<b>€ 53 905 619</b>	<b>€ 77 609 907</b>	<b>€ 36 228 844</b>	<b>€ 24 165 149</b>
€35 000 (€42 000, ≥ F4)	Medische behandeling	-€ 420 079	-€ 1 030 811	-€ 2 962 430	-€ 5 098 991	-€ 7 960 514	-€ 10 552 265	-€ 13 259 738
	<b>Totaal</b>	<b>€ 52 617 700</b>	<b>€ 66 946 253</b>	<b>€ 148 503 860</b>	<b>€ 112 816 059</b>	<b>€ 163 180 327</b>	<b>€ 83 009 952</b>	<b>€ 61 590 036</b>
€40 000 (€63 000, ≥ F4)	Medische behandeling	-€ 420 079	-€ 1 030 811	-€ 2 962 430	-€ 5 098 991	-€ 7 960 514	-€ 10 552 265	-€ 13 259 738
	<b>Totaal</b>	<b>€ 64 195 636</b>	<b>€ 81 340 543</b>	<b>€ 175 255 114</b>	<b>€ 134 486 114</b>	<b>€ 192 938 913</b>	<b>€ 100 326 438</b>	<b>€ 75 443 225</b>
€70 000 (€84 000, ≥F4)	Medische behandeling	-€ 420 079	-€ 1 030 811	-€ 2 962 430	-€ 5 098 991	-€ 7 960 514	-€ 10 552 265	-€ 13 259 738
	<b>Totaal</b>	<b>€ 105 457 010</b>	<b>€ 134 724 849</b>	<b>€ 299 875 980</b>	<b>€ 230 636 939</b>	<b>€ 334 321 167</b>	<b>€ 176 572 170</b>	<b>€ 136 439 810</b>
<b>(2) Aantal geteste patiënten</b>								
jaar 1-6: 2000; jaar 7: 1500; ≥ jaar 8: 1000	Medische behandeling	-€ 280 052	-€ 687 207	-€ 1 974 953	-€ 3 399 327	-€ 5 307 009	-€ 7 131 094	-€ 8 994 097
	<b>Totaal</b>	<b>€ 42 797 091</b>	<b>€ 54 227 029</b>	<b>€ 116 836 743</b>	<b>€ 89 657 409</b>	<b>€ 128 625 942</b>	<b>€ 81 571 868</b>	<b>€ 57 533 125</b>
jaar 1-5: 3000; jaar 6: 2500; jaar 7: 2000; ≥ jaar 8: 1500	Medische behandeling	-€ 420 079	-€ 1 030 811	-€ 2 962 430	-€ 5 098 991	-€ 7 960 514	-€ 10 552 265	-€ 13 259 738
	<b>Totaal</b>	<b>€ 64 195 636</b>	<b>€ 81 340 543</b>	<b>€ 175 255 114</b>	<b>€ 134 486 114</b>	<b>€ 192 938 913</b>	<b>€ 100 326 438</b>	<b>€ 75 443 225</b>
jaar 1-5: 3500; jaar 6: 3000; jaar 7: 2500; ≥ jaar 8: 2000	Medische behandeling	-€ 490 092	-€ 1 202 613	-€ 3 456 169	-€ 5 948 823	-€ 9 287 266	-€ 12 335 039	-€ 15 544 356
	<b>Totaal</b>	<b>€ 74 894 909</b>	<b>€ 94 897 300</b>	<b>€ 204 464 300</b>	<b>€ 156 900 466</b>	<b>€ 225 095 398</b>	<b>€ 120 719 405</b>	<b>€ 95 334 347</b>
<b>(3) Slechtste en beste geval</b>								
In het beste geval	Medische behandeling	-€ 446 877	-€ 1 137 150	-€ 3 622 580	-€ 6 080 485	-€ 9 456 562	-€ 12 187 762	-€ 14 875 248
	<b>Totaal</b>	<b>€ 20 043 791</b>	<b>€ 21 494 229</b>	<b>€ 37 816 115</b>	<b>€ 31 121 113</b>	<b>€ 61 884 125</b>	<b>€ 26 342 719</b>	<b>€ 14 022 612</b>
In het slechtste geval	Medische behandeling	-€ 83 394	-€ 52 248	-€ 282 672	-€ 701 438	-€ 1 294 846	-€ 2 069 792	-€ 2 987 783
	<b>Totaal</b>	<b>€ 137 584 285</b>	<b>€ 197 782 440</b>	<b>€ 424 327 723</b>	<b>€ 311 374 541</b>	<b>€ 401 865 063</b>	<b>€ 250 948 037</b>	<b>€ 207 860 408</b>



De analyse toont de grootte van het risico op budgettaire ontsporing aan, zelfs in het basisscenario (zie afbeelding 2). De impact is echter sterk afhankelijk van het aantal patiënten dat in aanmerking komt en dat, zoals hierboven wordt aangetoond, volledig onzeker is. Er zal dus een regelmatige monitoring moeten plaatsvinden van het aantal (elk trimester) en, indien nodig, een bijsturing van de strategie in functie van de in de praktijk behaalde resultaten, bv. door de criteria minder snel uit te breiden.

De budgettaire impact houdt natuurlijk rechtstreeks verband met de prijs van de behandeling. Als men bijvoorbeeld een maximaal globaal budget van € 40 000 000 per jaar wenst te behouden, zou de totale kost van de behandeling voor een niet-cirroze-patiënt moeten zakken tot de waarden vermeld in het kader hieronder (volgens de basisanalyse).

**Tabel 7 – Maximaal niveau van de totale kost van de behandeling (voor een niet-cirroze-patiënt) dat moet worden aangehouden om jaarlijks binnen een aantal budgetlimieten te blijven, volgens de basisanalyse**

Budgetlimiet	Maximale totale kost voor jaar 1 en 2 « Behandelen vanaf F2 »	Maximale totale kost voor jaar 3 en 4 « alle patiënten met een positieve bloedtest van de fibroscore behandelen »	Maximale totale kost vanaf jaar 5 « alle dragers van het virus behandelen »
€ 20 000 000	€ 9 736	€ 4 491	€ 3 982
€ 40 000 000	€ 19 471	€ 8 983	€ 7 964
€ 60 000 000	€ 29 207	€ 13 474	€ 11 946
€ 80 000 000	€ 38 942	€ 17 965	€ 15 928
€ 100 000 000	€ 48 678	€ 22 456	€ 19 910





## 5. NAAR EEN UITROEIING?

Bepaalde door de industrie gesponsorde artikels voorspellen een uitroeiing of uitschakeling van het HCV op basis van modellen met lineaire stijgingen van het aantal behandelde patiënten. In werkelijkheid lijken deze voorspellingen in het huidige stadium onrealistisch, omdat het virus zich steeds meer lijkt te concentreren binnen hoogrisicogroepen die moeilijker bereikbaar zijn dan de gemiddelde bevolking. De specifieke kenmerken van deze populaties vereisen over het algemeen een grote outreach inspanning en een proactieve aanpak, geïntegreerde dienstverlening en andere doelgerichte benaderingen. En zelfs dan kunnen we nog niet hopen op 100% slaagkans.

### 5.1. De intraveneuze druggebruikers (IDU)

Sommigen denken dat de behandeling van hepatitis C bij IDU de besmetting met het virus op (kosten)efficiënte wijze kan inperken, maar deze theorie van “preventie door behandeling” werd nooit bewezen door epidemiologische studies of comparatieve trials.

De gegevens tonen eerder aan dat door deze populatie de behandeling erg weinig gevolgd wordt. In de literatuur vinden we vele oorzaken: een gebrek aan compliance, nieuwe besmettingen na behandeling (argumenten van de professionals op het terrein), en geen toegang tot de diagnosetesten (argument van de IDU zelf). Daaraan kunnen we een algemeen gebrek aan kennis over de ziekte en de behandelingen toevoegen, en het ontbreken van symptomen van de ziekte zelf. De nevenwerkingen van de behandelingen werden ook vermeld, maar dat argument zou moeten verdwijnen bij de DAA.

Een aantal lessen uit de HIV-epidemie kunnen worden gebruikt in de strijd tegen de toename van hepatitis C binnen deze populatie, nl het belang van globale, gecoördineerde en multidisciplinaire benaderingen. In Europa wezen belangengroepen op de noodzaak om een behandelingsplan voor HCV te ontwikkelen, met strategieën zoals een betere toegang tot screening, behandelingen en zorgdiensten en de opdrijving van inspanningen om de risico's te verkleinen. De Interministeriële Conferentie Gezondheid rond HCV heeft al bepaalde acties voorgesteld die werden opgenomen in het “HCV-Plan” (Belgisch Staatsblad 08.08.2014).

### 5.2. MSM (men having sex with men)

Binnen de MSM-gemeenschap zijn vooral de internationale besmetting binnen het wijd geconnecteerde netwerk en de onzekerheden over mogelijke besmettingen van of vanuit andere populaties de belangrijkste kwesties. Daarnaast is het vandaag moeilijk te voorspellen of de verhoogde beschikbaarheid van antiretrovirale HIV-behandelingen en de profylactische behandeling vóór de blootstelling aan het virus, een impact zullen hebben op de HCV-epidemie en de preventieve interventies bij deze populatie.

### 5.3. Immigratie

De immigratie vanuit landen met een hoge HCV-prevalentie zou een oorzaak kunnen zijn van de toename van HCV in ons land, maar deze kwestie is nauwelijks gedocumenteerd. Egypte wordt beschouwd als het land met de hoogste HCV-prevalentie ter wereld (>10%) en de meeste andere Afrikaanse landen hebben een prevalentie van 2 tot 3%. De infectiecijfers zijn ook relatief hoog in verschillende landen uit Oost-Europa, Latijns-Amerika, de voormalige Sovjet-Unie, het Midden-Oosten en Zuid-Azië. Het interministeriële HCV-plan voorziet een doelgerichte screening bij migranten uit deze landen, maar het is nog niet duidelijk hoe deze maatregel concreet moet worden toegepast (noch wie ervoor bevoegd zal zijn).



Volgens de aanbevelingen van de European Association for the Study of the Liver (EASL):

- De behandeling tegen HCV zou moeten worden uitgevoerd door een multidisciplinair team met ervaring in de evaluatie en behandeling van deze infectie;
- De patiënten besmet met HCV zouden advies moeten krijgen over het belang van therapeutische trouw;
- Bij sociaaleconomisch achtergestelde patiënten en bij migranten zouden ondersteunende diensten moeten deel uitmaken van de klinische aanpak;
- Actieve intraveneuze drugsgebruikers moeten toegang krijgen tot risicobeperkende maatregelen. Behandeling tegen HCV kan worden overwogen bij IDU-patiënten als die daarvoor openstaan en als ze bereid zijn regelmatig te verschijnen op vastgelegde afspraken. Ook moet rekening worden gehouden met mogelijke interacties tussen de voorgeschreven geneesmiddelen en drugs;
- Patiënten moeten worden aangeraden geen alcohol te gebruiken tijdens de antivirale behandeling. De patiënten die regelmatig alcohol drinken zouden extra ondersteuning moeten krijgen tijdens de antivirale behandeling;
- een ondersteuning door gelijken (bv. zelfhulpgroep) zou moeten worden geëvalueerd om de klinische aanpak van het HCV te verbeteren.

## 6. CONCLUSIE EN DISCUSSIE : NAAR EEN ANDER TERUGBETALINGSMODEL ?

Onze analyse toont aan dat een progressieve uitbreiding van de terugbetalingscriteria, waarbij voor elke uitbreiding een prijskorting moet worden bedongen, nodig zal zijn. Enkel op die manier kan de budgettaire impact van een terugbetaling van AAD onder controle worden gehouden. Door de verschillende onzekerheden die nog bestaan kan de omvang van deze impact echter moeilijk worden voorspeld. Daarom moet het aantal behandelde patiënten trimestrieel worden gemonitord en zal er eventueel een nieuwe dringende onderhandeling over de prijs en de terugbetalingscriteria moeten gebeuren. Daarnaast is de inzameling van meer gegevens over patiënten besmet met hepatitis C in België van groot belang, zodat onze analyses kunnen worden gevalideerd. Dankzij deze gegevens zullen we :

- beter het profiel kunnen bepalen van de patiënten besmet met hepatitis C in België : de leeftijd en het geslacht, het genotype, de gebruikte test, het fibroestadium.
- de werkzaamheid van de behandeling kunnen nagaan op basis van Belgische gegevens, op basis van de kenmerken van de patiënt (bv. op basis van het fibroestadium) : de geneesmiddelencombinaties (moleculen en doses) en de duur, het type patiënt (reeds behandeld of nog niet, en indien al behandeld, de soort van behandeling), het niveau van SVR, de levenskwaliteit die op verschillende tijdsintervallen wordt gemeten door een algemeen gebruikte tool zoals de EQ-5d, en idealiter een opvolging van nieuwe besmettingen en recidief (opvolging op langere termijn).

Vanuit medisch standpunt en het standpunt van volksgezondheid is de progressieve uitbreiding die wij aanbevelen niet de beste strategie. Idealiter worden *alle* dragers van het virus zo snel mogelijk behandeld, voordat hun toestand verslechtert (strategie 4). Maar voor deze strategie is er een nog meer drastische prijskorting nodig, zoniet zou het budget van de ziekteverzekering ontsporen.



De onderhandelingsmacht van de publieke overheid ligt vandaag onvoldoende hoog om deze uitdaging aan te gaan. België is trouwens niet het enige land dat zich in die situatie bevindt. De buitensporige prijzen die voor bepaalde nieuwe geneesmiddelen worden gevraagd brengen de publieke instanties van zeer vele landen in moeilijkheden. Maar misschien biedt dit ook de opportuniteit om een nieuwe soort van aanpak uit te testen.

Een aantal opties kunnen worden overwogen :

- Samenwerken met andere landen : hoe meer patiënten ze vertegenwoordigt, hoe meer een coalitie in een discussie kan doorwegen. Recent ondertekende België een intentieverklaring met Nederland, het Groothertogdom Luxemburg en Oostenrijk, om samen te onderhandelen over de terugbetaling van bepaalde geneesmiddelen. In eerste instantie heeft deze overeenkomst vooral betrekking op weesgeneesmiddelen, maar een pilootproject over behandelingen met hepatitis C kan hier ook tot de mogelijkheden behoren.
- Een openbare aanbesteding uitschrijven om een voorkeusterugbetaling (per genotype en voor een eerste behandeling) toe te kennen aan het bedrijf met de beste voorwaarden. Dit kan gebeuren op Belgisch of op Europees niveau. Het mechanisme van een gezamenlijke openbare aanbesteding voor de aankoop van vaccins en geneesmiddelen (« *joint procurement agreement* ») werd ontwikkeld door de Europese Commissie en kan worden gebruikt als Europese landen samen een preventieve behandelstrategie invoeren. ([http://ec.europa.eu/health/preparedness\\_response/joint\\_procurement/index\\_fr.htm](http://ec.europa.eu/health/preparedness_response/joint_procurement/index_fr.htm)).
- Op de onderzoeksmarkt op zoek gaan naar nieuwe, veelbelovende moleculen in ontwikkelingsfase II of III en de brevetten aankopen, om ze vervolgens aan een relatief lage prijs op de markt te brengen.

Onlangs voerden het KCE en zijn Nederlandse tegenhanger ZIN een denkoefening uit over een aantal alternatieve scenario's op middellange of lange termijn. Voor meer details, zie KCE rapport 271 (<https://kce.fgov.be/nl/publication/report/toekomstscenario%E2%80%99s-voor-de-ontwikkeling-en-prijzetting-van-geneesmiddelen>).



## ■ AANBEVELINGEN<sup>a</sup>

### *Aan de Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid en het RIZIV*

- Om de budgettaire impact van de nieuwe ‘direct-acting antivirals’ (DAA) onder controle te houden: breidt de terugbetaling van deze klasse geneesmiddelen op een progressieve manier uit.
- Omdat het niet mogelijk is om met zekerheid te voorspellen hoeveel personen zullen worden getest en in aanmerking zullen komen voor een behandeling: organiseer een trimestriële opvolging van het aantal behandelde patiënten. Er moet ook een “dringende” herziening van de terugbetalingsvoorwaarden (onderhandelde prijzen en/of populatie die in aanmerking komt) mogelijk zijn in geval van risico op budgetoverschrijding.
- Omwille van de prioriteit die de volksgezondheid geeft aan de toegankelijkheid van alle besmette patiënten tot deze nieuwe dure behandelingen: alternatieve pisten verkennen voor de aankoop van de geneesmiddelen, zoals bv. een openbare aanbesteding samen met andere landen.
- Om de kwaliteit van toekomstige (economische) evaluaties van deze behandelingen te verbeteren op basis van gedocumenteerde Belgische gegevens en om ons model te valideren: laat de overeenkomsten die zullen worden afgesloten, gepaard gaan met een gegevensinzameling, waardoor het profiel van de hepatitis C-patiënten in België beter kan worden bepaald en waardoor de werkzaamheid van de behandeling kan worden nagegaan op basis van Belgische gegevens, zoals ook de werkgroep “hepatitis C” van het RIZIV aanbeveelt. Zolang de onderhandelde prijzen in de overeenkomsten vertrouwelijk blijven, zullen alleen degenen die betrokken zijn bij deze overeenkomsten in staat zijn om de werkelijke economische impact in te schatten.

---

<sup>a</sup> Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen.





## COLOFON

Titel:	Naar een uitbreiding van de terugbetaling van de hepatitis c-behandelingen? – Samenvatting
Auteurs:	Sophie Gerkens (KCE), Nancy Thiry (KCE), Frank Hulsaert (KCE), Jo Robays (KCE)
Project coordinator:	Nathalie Swartenbroeckx (KCE)
Redactie synthese:	Gudrun Briat (KCE), Karin Rondia (KCE)
Reviewers:	Raf Mertens (KCE), Lorena San Miguel (KCE), Nathalie Swartenbroeckx (KCE)
Externe experts:	Chantal de Galocsy (Hopitaux Iris Sud Bruxelles), Yves Horsmans (UCL), Christophe Moreno (Hopital Erasme ULB), Hans Orient (AZ Sint Jan Brugge), Dirk Sprengers (GZA Ziekenhuizen campus Sint Augustinus Antwerpen), Marc Van De Casteele (RIZIV – INAMI), Christophe Van Steenkiste (AZ Maria Middelaes Gent), Hans Van Vlierberghe (UZ Gent)
Externe validatoren:	Sylvie Deuffic-Burban (Inserm), Alec Miners (LSHTM), Gaetan Muyltermans (WIV – ISP)
Andere gemelde belangen:	<p>Houder van intellectuele eigendomsrechten (patent, ontwikkelaar van een product, copyrights, trademarks, etc.): Hans Van Vlierberghe (Patent voor de opsporing van PNF tijdens een levertransplantatie)</p> <p>Deelname aan een experiment of wetenschappelijke studie in de hoedanigheid van opdrachtgever, hoofdonderzoeker ('principal investigator') of onderzoeker: Hans Van Vlierberghe (PI van HCV-studies), Hans Orient (PI van 2 studies voor Janssen (DAA voor patiënten met chronische hepatitis C, genotype 1); Chantal de Galocsy (verschillende "lever" studies); Sylvie Deuffic-Burban (Studies van ANRS: « Efficacité, coût-efficacité des stratégies de dépistage de l'hépatite C en France » / « Efficacité et coût-efficacité des différentes stratégies de traitement des hépatiques chroniques C de génotype 1 en France »)</p> <p>Consultancy of tewerkstelling voor een bedrijf, vereniging of organisatie die financieel kan winnen of verliezen door de resultaten van dit rapport: Yves Horsmans (Consultant voor AbbVie, BMS, Janssen, MSD, Gilead en alle farmaceutische bedrijven die geneesmiddelen voor hepatitis C hebben ontwikkeld of zullen ontwikkelen); Hans Van Vlierberghe (Consultant voor Gilead, en J. and J.); Sylvie Deuffic-Burban (Deelname aan expert vergaderingen en wetenschappelijke kritische lezingen van het dossier ingediend bij de "Commission Evaluation Economique et Santé publique" voor de inschrijving van de behandeling van hepatitis C op de markt gebracht door Abbvie / MSD); Christophe Moreno (Consultant voor Abbvie, Janssen, BMS, Gilead, Merck); Christophe Van Steenkiste (Gilead, Janssen, AbbVie)</p> <p>Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Hans Van Vlierberghe (Deelname aan een symposium), Hans Orient (Congres met BMS, Gilead); Chantal de Galocsy (Reiskosten en andere kosten voor het EASL congres van 4/16 in Barcelona, en het AASLD congres van 11/15 in San Francisco); Sylvie Deuffic-Burban (BMS: "3ème journée des Experts Foie et Virus", 05/03/2015 in Paris + debat over de therapeutische innovatie en de behandeling van hepatitis C – "Débat sur</p>



l'Innovation Thérapeutique et la prise en charge de l'Hépatite", 29/06/2015 in Marseille Gilead: Post AASLD 2014, 04/12/2014 in Crépon + "Hépatologie perspective G5", 29/01/2015 in Amiens + "Convergences en hépatologie", 13/10/2015 in Lille); Christophe Moreno (Deelname aan symposiums: AbbVie, Gilead, Janssen, BMS); Christophe Van Steenkiste (Gilead, BMS, Janssen, AbbVie)

Andere mogelijke belangen die kunnen leiden tot een potentieel of reëel belangenconflict: Marc Van De Castele (Deelname aan de vergelijking IQWIG – rapport EUnetHTA over hepatitis C, pilootproject EUnetHTA )

Layout:

Joyce Grijseels, Ine Verhulst

**Disclaimer:**

- **De externe experts werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.**
- **Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.**
- **Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur (zie <http://kce.fgov.be/nl/content/de-raad-van-bestuur>).**
- **Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.**

Publicatiedatum:

17 november 2016

Domein:

Health Technology Assessment (HTA)

MeSH:

Hepatitis C, Chronic; Antiviral Agents; Cost-Benefit Analysis

NLM classificatie:

WC 536

Taal:

Nederlands

Formaat:

Adobe® PDF™ (A4)

Wettelijk depot:

D/2016/10.273/85

ISSN:

2466-6432

Copyright:

De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » <http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-rapporten>.





Hoe refereren naar dit document?

Gerkens S., Thiry N., Hulstaert F., Robays J. Naar een uitbreiding van de terugbetaling van de hepatitis c-behandelingen? – Samenvatting. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2016. KCE Reports 276As. D/2016/10.273/85.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.