

RÉSUMÉ

VERS UN ÉLARGISSEMENT DU REMBOURSEMENT DES TRAITEMENTS DE L'HÉPATITE C?



RÉSUMÉ

VERS UN ÉLARGISSEMENT DU REMBOURSEMENT DES TRAITEMENTS DE L'HÉPATITE C?

SOPHIE GERKENS, NANCY THIRY, FRANK HULSTAERT, JO ROBAYS



■ PRÉFACE

L'apparition de nouveaux antiviraux actifs contre le virus de l'hépatite C est sans aucun doute une des avancées médicales les plus importantes de ces dernières années. Leur efficacité est spectaculaire si on la compare à celle des traitements dont on disposait jusque-là et – c'est loin d'être un détail – leurs effets secondaires sont nettement moins nombreux. C'est un formidable espoir pour les milliers de personnes qui, depuis des années, parfois même des décennies, sont porteuses de ce virus. Mais il y a une ombre au tableau : ces traitements sont aussi excessivement chers. Avec pour conséquence que, pour maintenir notre système plus ou moins en équilibre, nous nous retrouvons enfermés dans une situation à la fois surréaliste et cynique : attendre que les patients aient développé des lésions irréversibles de leur foie avant de pouvoir leur offrir le remboursement de médicaments qui, s'ils avaient été donnés plus tôt, auraient pu prévenir ces lésions!

Même si toutes les personnes porteuses du virus n'évoluent pas vers les stades avancés gravissimes, et même si cette évolution est le plus souvent lente, il est un fait que tous les porteurs du virus de l'hépatite C vivent, bon an mal an, avec une épée de Damoclès au-dessus de la tête et la crainte de contaminer leurs proches. Dans ces circonstances, il est pénible de devoir « patienter » pour être traité, surtout lorsque l'on sait qu'il existe un médicament efficace.

Les prix vertigineux de ces nouveaux antiviraux ont d'ailleurs mis à l'agenda, un peu partout dans le monde, la discussion du *business model* actuel du monde pharmaceutique – le KCE et son homologue néerlandais le ZIN se sont d'ailleurs tout récemment livrés à un exercice de réflexion à ce sujet, mais [les scénarios alternatifs](#) qui en ont émergé portent sur le moyen ou le long terme. Alors que c'est dès aujourd'hui que nous voudrions pouvoir aider un maximum de patients.

Dans ce rapport, nous suggérons quelques stratégies pour faire face à cette situation à (très) court terme. Il n'appartient pas au KCE de trancher, mais nous espérons que cette présentation claire des options en présence aura pu éclairer les pouvoirs publics dans une décision qui est, de toutes façons, difficile.

Christian LÉONARD
Directeur Général Adjoint

Raf MERTENS
Directeur Général



■ MESSAGES CLÉS

- Il n'existe pas de chiffres précis sur le nombre total de personnes infectées par l'hépatite C en Belgique.
- Les combinaisons de médicaments de nouvelle génération, dits antiviraux d'action directe (AAD) donnent des taux très élevés (jusque 95%) de réponse virologique soutenue (RVS - *sustained virological response* ou SVR). Ils sont bien tolérés et permettent de réduire la durée du traitement (souvent jusque 12 semaines), ce qui constitue une amélioration importante par rapport aux traitements précédents.
- Actuellement, ces nouveaux traitements antiviraux à action directe ne sont remboursés que pour les patients ayant un stade de fibrose avancé (degré F3 ou F4) et les patients transplantés (pré- et post-transplantation). Cela représente, dans notre pays, quelques centaines de personnes par année. Étant donné l'efficacité de ces traitements, la question de l'élargissement de cette population cible nous a été posée.
- Classiquement, le stade de fibrose était déterminé par une biopsie hépatique. D'autres tests, non invasifs, ont fait leur apparition (notamment l'élastographie et les tests sanguins) mais on ne dispose pas encore de données solides sur la performance d'une combinaison de ces tests.
- La présente étude investigate les coûts et les bénéfices de différentes stratégies possibles : ne pas traiter, traiter à partir du stade F3 (situation actuelle), traiter à partir du stade F2 (sur la base d'une élastographie et de tests sanguins), traiter tous les patients positifs aux tests sanguins seuls et enfin, traiter toutes les personnes porteuses du virus.
- Étant donné que les dommages causés par le virus sont en grande partie irréversibles, le gain en qualité de vie peut surtout être obtenu si on traite les patients à un stade précoce.
- L'évaluation économique montre que plus on élargit les critères – et donc plus on permet un traitement précoce –, plus on gagne d'années de vie ajustées par leur qualité (QALY) à un coût additionnel qui reste inférieur à 50.000 €/QALY.
- L'option qui consisterait à traiter le plus tôt possible tous les patients porteurs du virus avant que leur état ne se détériore risque cependant d'être très lourde sur le plan budgétaire. Pour cette raison, nous proposons un élargissement graduel du remboursement des traitements AAD.
- L'ampleur de l'impact budgétaire de ce remboursement graduel est cependant difficile à prédire à cause des différentes incertitudes qui persistent, dont notamment le nombre et le profil des patients actuellement infectés et non traités.
- Un monitoring trimestriel du nombre de patients traités et, le cas échéant, une re-négociation en urgence des prix et des critères de remboursement sont nécessaires pour éviter toute explosion du budget. En outre, chaque élargissement de la population éligible pour un traitement devrait aller de pair avec une réduction supplémentaire des prix de ces traitements afin d'éviter de mettre en péril notre système de soins de santé.



- Afin d'obtenir des réductions de prix plus importantes qui permettraient d'élargir plus rapidement le remboursement, d'autres pistes pourraient être envisagées, telles qu'une passation conjointe de marché avec d'autres pays pour l'achat de ces médicaments.
- Le virus de l'hépatite C est de plus en plus concentré dans les groupes à hauts risques, principalement les usagers de drogues intraveineuses, tant en Belgique qu'à l'échelle internationale. Ceci compromet toutes les prévisions sur l'éradication du virus. En effet, dans ces populations, le traitement nécessite d'importants efforts d'outreaching, ainsi que des programmes de soutien et de réduction des risques.



■ SYNTHÈSE

TABLE DES MATIÈRES

■	PRÉFACE.....	1
■	MESSAGES CLÉS.....	2
■	SYNTHÈSE	4
1.	CONTEXTE DE CE RAPPORT	5
1.1.	L'HÉPATITE C.....	5
1.2.	NOMBRE DE PERSONNES ATTEINTES PAR LE VHC EN BELGIQUE	6
1.3.	LES TRAITEMENTS	6
1.4.	OBJECTIFS DE CE RAPPORT	7
2.	CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ POUR LE TRAITEMENT.....	7
2.1.	LA SITUATION JUSQU'À AUJOURD'HUI	7
2.2.	DÉTERMINER LE STADE DE LA FIBROSE PAR DES TESTS NON INVASIFS ?.....	7
2.3.	DÉTERMINATION DES CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ	8
3.	ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ DES DIFFÉRENTES STRATÉGIES ENVISAGEABLES.....	9
3.1.	CINQ STRATÉGIES.....	9
3.2.	MÉTHODE.....	10
3.3.	RÉSULTAT DES ANALYSES COÛT-EFFICACITÉ ET COÛT-UTILITÉ	12
3.4.	TRAITEMENT DE L'INCERTITUDE	13
4.	IMPACT BUDGÉTAIRE	16
5.	VERS UNE ÉRADICATION?	21
5.1.	LES USAGERS DE DROGUES INJECTABLES (UDI).....	21
5.2.	LES MSM (MEN HAVING SEX WITH MEN).....	21
5.3.	L'IMMIGRATION	21
6.	CONCLUSION ET DISCUSSION: VERS UN AUTRE MODÈLE DE REMBOURSEMENT?.....	22
■	RECOMMANDATIONS.....	24



1. CONTEXTE DE CE RAPPORT

1.1. L'hépatite C

Le virus de l'hépatite C (VHC) a été découvert en 1989 ; c'est partir de cette date que l'on a attribué le nom d'hépatite C à la maladie, auparavant désignée comme l'hépatite « non-A non-B ».

Le VHC se transmet essentiellement **par voie sanguine** (voir encadré). Le virus peut être éliminé spontanément chez certaines personnes, mais dans 75% à 80% des cas, l'infection s'installe de façon chronique. Elle peut alors rester asymptomatique pendant plusieurs dizaines d'années, tout en évoluant à bas bruit vers une fibrose du foie, puis une **cirrhose**, et éventuellement vers un **cancer (hépatocarcinome)** ou une **décompensation hépatique**. Ces deux dernières complications sont mortelles à relativement brève échéance ; leur seul traitement est la transplantation de foie.

On estime aujourd'hui en Belgique que 40% des cirrhoses terminales sont dues au virus de l'hépatite C. Par ailleurs, selon les données du HepCar Registry (2003), sur les 131 nouveaux diagnostics d'hépatocarcinome posés en Belgique cette année-là, 41% étaient dus au virus de l'hépatite C, contre 17% au virus de l'hépatite B, 30% à l'alcool et 12% à des causes diverses.

Quand l'infection guérit – spontanément ou suite à un traitement – cela ne confère pas d'immunité. Ces patients peuvent donc être réinfectés par la suite.

Pendant toutes les années de portage asymptomatique, le patient peut transmettre le virus.

Les voies de transmission

Le VHC se transmet essentiellement par voie sanguine. Jusqu'en 1990, année où fut instauré chez nous le dépistage systématique des donneurs de sang, les transfusions sanguines et les transplantations d'organes étaient la principale source d'infection (génotype 1 principalement). Grâce aux mesures de précaution entourant le don de sang, cette voie de contamination est aujourd'hui éliminée dans notre pays.

Depuis lors, dans les pays occidentaux, la grande majorité (80% à 90%) des nouvelles infections par VHC s'observent chez les usagers de drogues injectables (UDI), qui se transmettent le virus via le partage d'aiguilles et autre matériel d'injection. On estime globalement que plus de 50% de la population des UDI d'Europe occidentale est infectée par le VHC. Une autre voie d'infection moins fréquente, citée dans la littérature, est la voie nasale, par le partage de matériel tel que les pailles utilisées pour sniffer des drogues en poudre (cocaïne, héroïne).

La transmission par voie sexuelle est plus souvent rencontrée chez les hommes séropositifs pour le VIH, homosexuels et bisexuels, en particulier ceux ayant contracté la syphilis et/ou une lymphogranulomatose vénérienne.

Les autres voies de transmission, plus marginales, sont le tatouage, les procédures médicales et la transmission de la mère à l'enfant à la naissance.

Enfin, de nouvelles infections par le VHC sont également détectées chez des migrants de première génération provenant de pays à forte prévalence du VHC, mais il existe très peu de statistiques permettant de cerner l'ampleur de ce problème dans notre pays.



1.2. Nombre de personnes atteintes par le VHC en Belgique

Il existe peu de données précises sur l'épidémiologie de l'hépatite C dans notre pays. Des chiffres anciens (1994) avaient évalué la séroprévalence pour le virus (présence d'anticorps contre le VHC dans le sang) à 0.87%-1% de la population en Flandre, ce qui, extrapolé à la Belgique, représentait à l'époque entre 93 000 et 107 000 individus (dont une moitié ignorant être porteurs). Une autre étude de 2007 estimait pour sa part la séroprévalence à 0.12%, ce qui correspondait à environ 12 500 individus.

Tout récemment (2015), l'Institut de Santé Publique a estimé l'incidence du VHC à environ 1500 nouveaux cas par an (13,6 pour 100 000 habitants par an).

Les données de séroprévalence internationales suggèrent que l'hépatite C se concentre actuellement de plus en plus dans certains **groupes à risque**, mais il existe très peu de données belges relatives à ces populations :

- Pour les **usagers de drogues injectables** (UDI), les données les plus récentes (2011) rapportent une séroprévalence de 55% parmi les UDI, mais ces chiffres se basent sur des données hétérogènes et des groupes assez restreints ; il faut donc les prendre avec précaution.
- Il a été estimé en 2006 que 7.5 % des détenus présents dans les prisons belges étaient porteurs d'anticorps anti-VHC. En ce qui concerne les détenus faisant usage de drogues injectables, environ 76% d'entre eux étaient positifs, d'après une autre étude de 2004.
- Un autre groupe à risque identifié au cours de ces 15 dernières années est celui des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (*men having sex with men* - MSM). L'incidence annuelle de l'infection par le VHC parmi les MSM séropositifs pour le VIH est passée de 0.2% en 2001 à 1.51% en 2008, pour culminer en 2009 avec 2.9%. Elle est souvent associée à d'autres infections sexuellement transmissibles.
- Enfin, de nouvelles infections par le VHC sont également détectées chez des migrants de première génération provenant de pays à forte prévalence du VHC.

1.3. Les traitements

Il n'existe **pas de vaccination préventive** contre l'hépatite C.

Le traitement standard de l'hépatite C chronique a reposé pendant de nombreuses années sur des injections **d'interféron alpha** (IFN α) à large spectre antiviral, puis sur des formules à action prolongée (PegIFN) et des combinaisons avec de la **ribavirine** (RBV) par voie orale. L'efficacité de ces traitements est mesurée par le taux de **réponse virologique soutenue** (RVS), ce qui signifie que l'ARN du virus reste indétectable dans le sang 12 ou 24 semaines après la fin du traitement. Il faut cependant noter que même après une RVS, le virus peut réapparaître chez un faible pourcentage de patients.

Les traitements à base d'interféron avaient une efficacité variable, notamment en fonction du génotype viral. Ainsi, jusqu'à 80% des personnes infectées par les génotypes 2 et 3 obtenaient une RVS après un traitement de 6 mois avec l'association PegIFN et RBV ; par contre, pour le génotype 1, le résultat n'était que d'environ 45% après un traitement de 12 mois (KCE report 173). Ces médicaments avaient en outre d'importants effets secondaires (fatigue, dépression) qui venaient s'ajouter aux symptômes causés par la maladie et faisaient souvent obstacle à une bonne compliance des patients. De plus, les contre-indications étaient nombreuses, ce qui excluait certains patients du traitement.

Depuis quelques années, une nouvelle génération d'antiviraux a fait son apparition, offrant des options de traitement sans interféron, et parfois même sans ribavirine. Ces médicaments dits « **antiviraux à action directe** » (**AAD**) sont beaucoup plus efficaces que les traitements précédents, quel que soit le génotype. Combinés entre eux, ils permettent d'obtenir 95% de RVS, voire davantage. Ils ont en outre moins d'effets secondaires et moins de contre-indications. Enfin, ils permettent de réduire la durée du traitement, le plus souvent à 12 semaines. Tous ces avantages indéniables sont contrebalancés par un prix extrêmement élevé (environ 40 000 € pour les patients non cirrhotiques). Pour des raisons budgétaires, ces traitements ne sont donc actuellement remboursés (depuis 2015) que pour les patients en stade avancé (fibrose de degré F3 ou F4 – voir section 2.2) et les patients transplantés (pré- et post-transplantation). Cela représente, dans notre pays, quelques centaines de personnes par année.



1.4. Objectifs de ce rapport

La question qui se pose à présent est la suivante: **vu l'efficacité, la tolérance et la sécurité des nouveaux médicaments disponibles, ne serait-il pas légitime d'étendre leur remboursement à des patients en stade moins avancé, voire à toutes les personnes contaminées par le virus?** Toutefois, étant donné le prix très élevé de ces traitements, un tel élargissement pourrait mettre en péril le budget de l'assurance maladie (le même problème se pose dans d'autres pays européens).

Il est donc nécessaire d'identifier les catégories de patients susceptibles de tirer le plus grand bénéfice du traitement, en termes de coût et d'efficacité, et d'évaluer l'impact budgétaire d'une telle extension du remboursement.

C'est l'objet du présent rapport, réalisé à la demande de l'INAMI.

Nous insistons cependant sur le fait qu'en posant notre question de recherche de la sorte, nous faisons le postulat que seuls les nouveaux traitements par AAD, sans interféron, sont envisagés. La décision de ne pas considérer de produits à base d'interféron a été prise en concertation avec les experts belges et l'INAMI, principalement en raison de leurs nombreux effets secondaires.

2. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ POUR LE TRAITEMENT

2.1. La situation jusqu'à aujourd'hui

Les AAD disponibles en Belgique au moment de la rédaction de ce rapport sont le sofosbuvir (Sovaldi®, Gilead), le sofosbuvir combiné au ledipasvir (Harvoni®, Gilead), une combinaison d'ombitasvir, de paritaprevir et de ritonavir (Viekirax®, Abbvie), le dasabuvir (Exviera®, Abbvie), le daclatasvir (Daklinza®, Bristol-Myers Squibb) et le simeprevir (Olysio®, Janssen-Cilag). Des « conventions de remboursement temporaire » ont été signées avec l'INAMI pour ces molécules. Ces conventions spécifient des conditions de remboursement et définissent des accords prix-volume confidentiels. Le prix réellement payé par l'INAMI pour ces médicaments n'est donc pas connu.

À l'heure actuelle, le remboursement de ces molécules est limité aux patients ayant une hépatite C chronique avec une fibrose de stade F3 ou F4, ainsi qu'aux patients pré- ou post-transplantation hépatique. La prescription de ces traitements est limitée aux hôpitaux universitaires.

Il est prévu que ces conventions négociées soient révisées au cours de l'été 2016, avec notamment des discussions sur l'élargissement éventuel de la population cible.

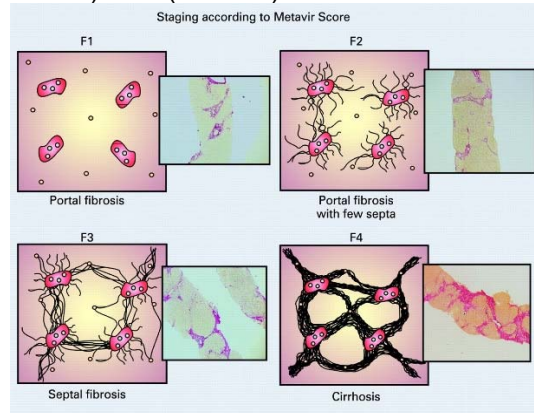
2.2. Déterminer le stade de la fibrose par des tests non invasifs ?

Jusque très récemment, le degré de fibrose hépatique était habituellement évalué par l'examen histopathologique (au microscope) d'un échantillon de foie prélevé par **biopsie hépatique**. Le résultat d'une biopsie est exprimé à l'aide d'un score appelé METAVIR qui qualifie le degré de fibrose hépatique en fonction des caractéristiques histologiques (F score) et du degré d'activité inflammatoire (A score) observés dans l'échantillon.



Le F score METAVIR

Les stades de la fibrose selon METAVIR vont de F0 (pas de fibrose) à F4 (cirrhose)



<http://gut.bmj.com/content/58/6/846/F6.large.jpg>
<http://www.pathologyoutlines.com/topic/liverchronicpegrading.html>

La biopsie hépatique est cependant un test invasif, avec un risque important, notamment hémorragique, en particulier chez les patients ayant un stade avancé de la maladie.

On préfère aujourd'hui faire appel à des **tests non-invasifs**, mais on ne dispose pas (encore) d'études mesurant le devenir à long terme des patients en fonction des résultats de ces tests (la plus longue étude porte sur 9 ans mais est de relativement petite taille). Les seules études disponibles sont des études transversales évaluant la sensibilité et la spécificité de ces tests non invasifs en comparaison avec la biopsie.

Nous nous sommes limités aux tests non invasifs couramment utilisés en Belgique. Il s'agit de :

- l'élastographie : le principe de cet examen est de mesurer l'élasticité du tissu hépatique à l'aide d'une sonde à ultrasons qui mesure la propagation d'une onde de vibration envoyée dans le foie. Plus la vitesse de l'onde est rapide, plus le milieu est dur et plus la fibrose est importante. Cette méthode est non invasive, indolore et reproductible. Différentes variantes de la technique sont disponibles (Fibroscan, ShearWave, ARFI). Selon les experts, l'interprétation des résultats d'une élastographie est néanmoins assez subjective.
- tests sanguins de fibrose combinant les résultats de dosages de différents marqueurs de la fonction hépatique selon des algorithmes caractéristiques pour la fibrose (score FIB-4, Fibrotest). Ce type de test est considéré comme plus objectif par les experts.

2.3. Détermination des critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité pour le remboursement des traitements qui ont été proposés par les experts belges du groupe de travail « hépatite C » de la commission de remboursement des médicaments de l'INAMI sont basés sur **la combinaison d'une élastographie et des tests sanguins de la fibrose**. Si les résultats de ces tests sont tous les deux supérieurs aux valeurs indiquées ci-dessous, on considère qu'il s'agit d'un stade égal ou supérieur à un score METAVIR de F2.

- Élastographie : Fibroscan ≥ 7.2 kPa ou ShearWave ≥ 7.1 kPa ou ARFI $\geq 1,32$ m/s
- Tests sanguins : FIB-4 > 1.45 ou Fibrotest égal ou > 0.49



Il reste cependant à ce sujet deux incertitudes majeures, difficiles à quantifier :

1. Nous connaissons la sensibilité et la spécificité de ces tests pris individuellement, mais pas celles d'une combinaison de ces tests. En particulier, nous ne savons pas quel est le degré de **dépendance conditionnelle** c'est-à-dire la probabilité qu'un faux positif ou faux négatif à l'un des deux tests soit aussi un faux négatif ou un faux positif à l'autre.

Pour la stratégie 2 de remboursement (voir plus loin), basée sur une combinaison de tests, nous avons donc proposé **deux scénarios** :

- un scénario « sensible » (la combinaison des tests a une sensibilité de 90% et une spécificité de 90%) : tous les faux négatifs et faux positifs à un test seront aussi des faux négatifs et faux positifs à l'autre test ;
- un scénario « spécifique » (la combinaison des tests a une sensibilité de 80% et une spécificité de 95%) : indépendance conditionnelle, avec une perte de sensibilité mais un gain de spécificité.

2. Nous n'avons pas d'information sur la **dépendance conditionnelle lors de tests répétés**. En d'autres termes : quel est le risque qu'un patient soit identifié comme éligible au traitement s'il était faux négatif l'année précédente ? Et quel est le risque qu'un vrai négatif devienne un faux positif l'année suivante ? Nous avons donc fait la supposition d'une indépendance conditionnelle lors de tests répétés dans notre modèle, mais ceci n'est pas certain.

Ce facteur rend notre prédiction sur les effets à court terme (endéans 2 à 4 ans) de n'importe quel test incertaine ; il sera donc crucial de trouver un mécanisme de remboursement flexible qui puisse être adapté 'en cours de route'.

3. ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ DES DIFFÉRENTES STRATÉGIES ENVISAGEABLES

3.1. Cinq stratégies

Nous présentons cinq stratégies de remboursement du traitement pour les patients atteints par le VHC, définies sur la base des propositions du groupe de travail « hépatite C » de l'INAMI.

- **Stratégie 0** : « **pas de traitement** » : les patients ne sont ni testés, ni traités. Cette stratégie est purement hypothétique et sert de base pour le calcul de l'impact budgétaire.
- **Stratégie 1** « **traiter à partir de F3** » (= la pratique telle que réalisée précédemment en Belgique) : tous les patients identifiés comme ayant une hépatite C chronique subissent une biopsie et ceux dont le score de fibrose est $\geq F3$ sont traités. Ceux dont le score de fibrose est inférieur à F3 sont re-testés chaque année jusqu'à ce qu'ils deviennent éligibles pour le traitement.
- **Stratégie 2** « **traiter à partir de F2 sur la base de l'élastographie et des tests sanguins non invasifs de la fibrose hépatique (par ex. le FIB-4)** » : tous les patients identifiés comme ayant une hépatite C chronique sont évalués par une combinaison des deux tests non invasifs (pour une description plus détaillée, voir le rapport scientifique) et ceux chez qui les deux tests dépassent les valeurs-seuil sont considérés comme ayant un score de fibrose $\geq F2$ et sont traités. Les autres patients sont testés chaque année jusqu'à ce qu'ils deviennent éligibles pour le traitement.
- **Stratégie 3** « **traiter sur la base des tests sanguins non invasifs de la fibrose hépatique positifs** » : tous les patients identifiés comme ayant une hépatite C chronique sont évalués par les tests sanguins non invasifs (FIB-4) et ceux qui sont positifs pour ces tests sont traités. Les autres patients sont re-testés chaque année jusqu'à ce qu'ils deviennent éligibles pour le traitement.



- **Stratégie 4 « traiter tous les patients »**: tous les patients identifiés comme étant infectés par le virus de l'hépatite C de manière chronique (F0-F4) sont traités.

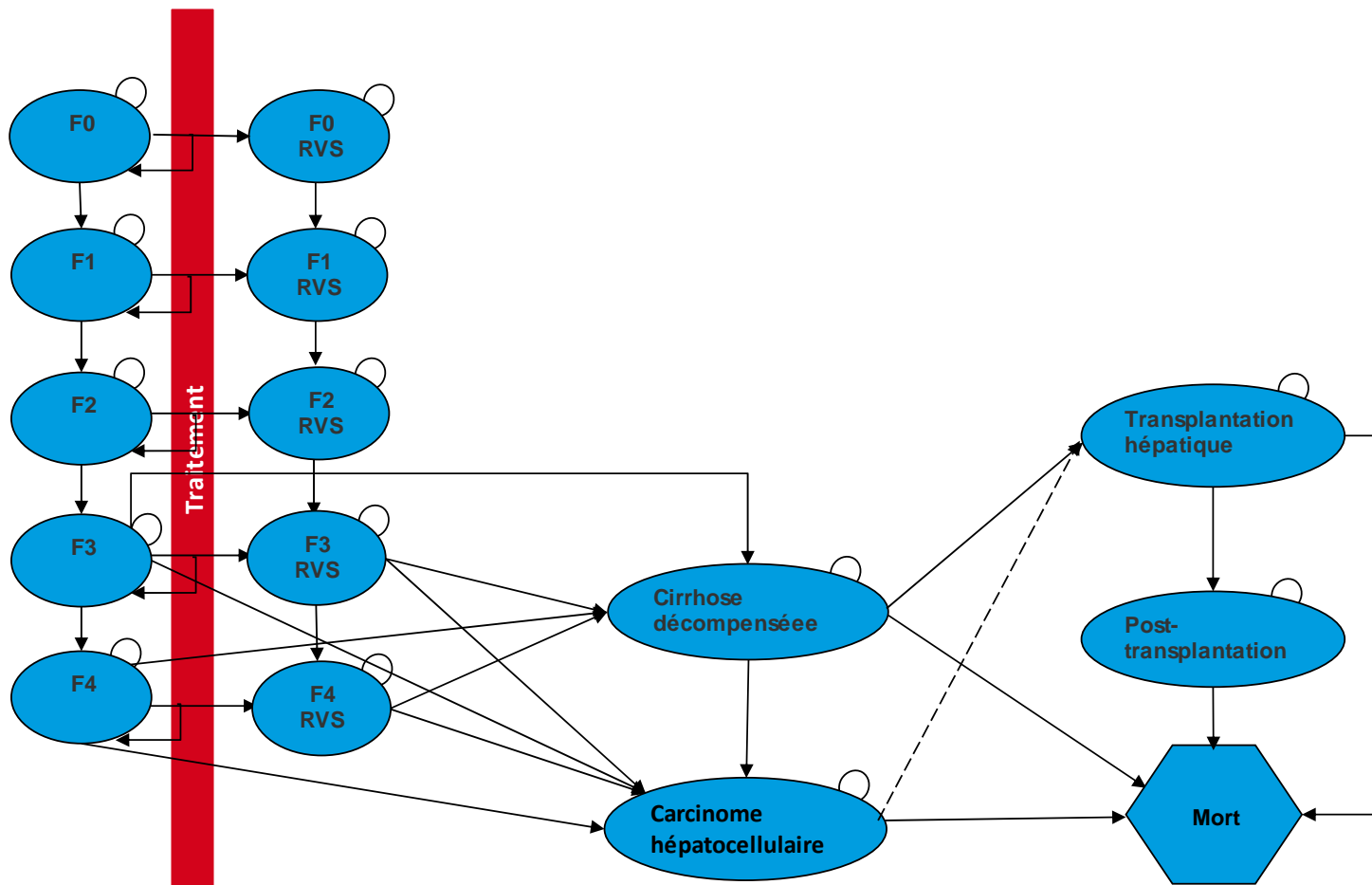
3.2. Méthode

Nous avons réalisé, pour chacune de ces stratégies, une **analyse coût-efficacité** (calculant le coût additionnel par année de vie gagnée) et une **analyse coût-utilité** (calculant le coût additionnel par année de vie gagnée pondérée par la qualité de vie). Pour cela, nous avons développé un modèle de Markov en Excel. Cette technique nous permet de modéliser l'évolution d'une cohorte de patients au fil du temps. Elle suppose que chaque patient se situe toujours dans l'un des différents états définis dans le modèle – appelés « états de Markov » – représentant les différentes évolutions potentielles des patients (voir la Figure 1). Chacun de ces états est ensuite lié à une probabilité annuelle de transition vers l'état suivant, ainsi qu'à un coût et à une « utilité » (permettant d'évaluer l'impact sur la qualité de vie). Les analyses ont été réalisées en suivant les recommandations belges pour les évaluations économiques et les analyses d'impact budgétaire (Rapport KCE 183), dont les éléments principaux sont résumés dans l'encadré ci-dessous.

Comme le montre la Figure 1, nous avons considéré que, même après l'obtention d'une Réponse Virologique Soutenue (RVS,) la maladie pouvait continuer à évoluer chez certains patients mais que cette probabilité était moindre que chez les patients sans RVS. Les détails des paramètres que nous avons utilisés (probabilités de transitions, coûts et utilités) ainsi que les hypothèses que nous avons posées peuvent être consultés dans le rapport scientifique. Il faut souligner ici que l'un des paramètres cruciaux du modèle, le coût négocié du traitement par AAD, nous est inconnu (ces médicaments étant tous sous contrat confidentiel) et que nous avons dû nous baser sur des hypothèses. Nous avons donc supposé un coût de traitement des patients non cirrhotiques de 40 000 € dans l'analyse de référence et nous avons ensuite fait varier ce coût entre 17 500 € et 70 000 € lors de l'analyse de l'incertitude (voir le rapport scientifique pour plus de détails).



Figure 1 – Description du modèle de Markov utilisé lors de l'évaluation économique



* Comme spécifié dans le rapport scientifique, pour les patients présentant un carcinome hépatocellulaire, nous n'avons qu'une probabilité de mortalité spécifique globale (incluant la mortalité après transplantation). Le nombre de patients avec un carcinome ayant été transplantés (flèche en pointillé) n'a donc été utilisé que pour le calcul des coûts de prise en charge de ces patients. Il faut aussi noter qu'une probabilité de mortalité, pour toute cause, a été appliquée aux différents états (= boucles dans la figure).

**Principaux éléments méthodologiques des analyses effectuées :**

- **Perspective de l'évaluation:** l'analyse coût-efficacité a été réalisée selon la perspective des payeurs des soins de santé n'incluant que les coûts directs des soins de santé, c'est-à-dire le remboursement octroyé par l'INAMI et la part officielle payée par les patients. Par contre, pour l'analyse de l'impact budgétaire, seuls les remboursements INAMI ont été inclus.
- **Population cible :** les patients adultes infectés de façon chronique par le virus de l'hépatite C, avec une distinction selon leur score de fibrose (F0-F4). L'âge des patients au départ du modèle était de 45 ans, ce qui est supposé correspondre à l'âge moyen des patients détectés. Nous n'avons pas réalisé d'analyses pour des populations spécifiques comme les utilisateurs de drogues injectables (UDI) (voir le KCE rapport 173 pour des analyses spécifiques sur les UDI).
- **Horizon temporel :** toute la durée de vie du patient.
- **Taux d'escompte :** 3% pour les coûts futurs et 1.5% pour les bénéfices futurs (0% pour l'analyse d'impact budgétaire).
- **Année de valorisation des coûts :** 2015 (en € pour la Belgique).

3.3. Résultat des analyses coût-efficacité et coût-utilité

Les tableaux 1 et 2 montrent que plus on élargit les critères de remboursement, plus cela permet de traiter les patients à un stade précoce, et plus on gagne d'années de vie (LY) et d'années de vie ajustées par leur qualité (*quality-adjusted life year* – QALY). Pour la stratégie 4, le coût additionnel dépasse cependant les €100 000 pour une année de vie gagnée. Par contre, lorsque l'on prend en compte l'impact sur la qualité de vie, il est de € 12 362 par QALY.

Cette grande différence repose principalement sur l'hypothèse d'un gain relativement important de qualité de vie apparaissant lorsque le patient atteint une RVS. C'est aussi le cas pour les patients sans fibrose (stade F0), mais présentant des symptômes tels que la fatigue. Étant donné le peu d'études disponibles à ce sujet, il serait préférable de coupler le remboursement de ces médicaments à la collecte de données sur la qualité de vie des patients avant et après une RVS.

Par contre, les études disponibles n'ont pas évalué quel serait l'impact de la RVS sur la qualité de vie chez des patients asymptomatiques, porteurs chroniques du virus à leur insu. Comme on peut supposer que, pour ces patients, cette amélioration de la qualité de vie sera plus limitée, les résultats présentés ici ne sont pas extrapolables au cas de figure d'un dépistage de masse dans la population, où les ICER risquent d'être beaucoup plus défavorables.

Tableau 1 – Analyse coût-efficacité des différentes stratégies pour 1000 patients (coût par année de vie gagnée-LY), pour un coût de traitement de 40 000 €(patients non cirrhotiques)

	Années de vie	Années de vie additionnelles	Coûts	Coûts additionnels	Coûts additionnels par année de vie gagnée (ICER)
Stratégie 0: Pas de traitement	23 749.60	-	€ 54 823 613.18	-	-
Stratégie 1: Traiter à partir de F3	26 942.94	3 193.34	€ 55 561 782.21	€ 738 169.03	€ 231.16
Stratégie 2: Traiter à partir de « F2 » (tests sanguins + élastographie)	27 159.82	216.88	€ 56 893 082.83	€ 1 331 300.62	€ 6 138.47
Stratégie 3: Traiter si les tests sanguins sont positifs	27 177.64	17.82	€ 57 206 824.13	€ 313 741.29	€ 17 606.97
Stratégie 4: Traiter tous les patients	27 189.32	11.68	€ 58 699 753.74	€ 1 492 929.61	€ 127 845.66

ICER : rapport coût-efficacité incrémentiel, *incremental cost-effectiveness ratio*.



Tableau 2 – Analyse coût-utilité des différentes stratégies pour 1000 patients (coût par année de vie ajustée pour la qualité de vie-QALY), pour un coût de traitement de 40 000 € (patients non cirrhotiques)

	QALYs	QALYs additionnels	Coûts	Coûts additionnels	Coûts additionnels par QALY gagné (ICER)
Stratégie 0: Pas de traitement	19 369.99	-	€ 54 823 613.18	-	-
Stratégie 1: Traiter à partir de F3	23 616.35	4 246.36	€ 55 561 782.21	€ 738 169.03	€ 173.84
Stratégie 2: Traiter à partir de « F2 » (tests sanguins + élastographie)	24 290.64	674.29	€ 56 893 082.83	€ 1 331 300.62	€ 1 974.38
Stratégie 3: Traiter si les tests sanguins sont positifs	24 379.14	88.50	€ 57 206 824.13	€ 313 741.29	€ 3 545.05
Stratégie 4: Traiter tous les patients	24 499.91	120.77	€ 58 699 753.74	€ 1 492 929.61	€ 12 362.23

ICER : rapport coût-efficacité incrémentiel, incremental cost-effectiveness ratio. QALY : années de vie ajustées par la qualité de vie, quality adjusted life years.

3.4. Traitement de l'incertitude

Pour analyser l'incertitude autour de nos paramètres, nous avons testé différents scénarios basés sur l'étendue des valeurs possibles pour chaque paramètre incertain (valeurs minimales et maximales possibles/réalistes). L'analyse a montré que nos conclusions ci-dessus restent valables dans la plupart des scénarios investigués, à savoir que plus on élargit les critères – et donc plus on peut traiter précocement – plus on gagne d'années de vie ajustées pour leur qualité, à un coût additionnel par QALY qui reste inférieur à 50 000 €, et même inférieur à 20 000 € dans la plupart des cas (voir rapport scientifique pour les détails).

Les résultats dépendent cependant principalement du prix du traitement par AAD considéré. Comme précisé plus haut, le prix négocié, après ristournes, est inconnu. Différents scénarios purement hypothétiques ont donc été testés : 17 500 €, 35 000 €, 40 000 € et 70 000 € pour les patients non cirrhotiques (<F4) et 21 000 €, 42 000 €, 63 000 € et 84 000 € à partir de F4. L'analyse de l'incertitude quant au prix des traitements a notamment montré que, en prenant nos hypothèses de prix les plus basses (17 500 € pour les patients non cirrhotiques et 21 000 € à partir de F4), un élargissement direct des critères en se basant uniquement sur les tests sanguins (stratégie 3) serait préférable en termes de coût-efficacité, car les stratégies 1 et 2 seraient dominées par cette stratégie 3. En outre, même avec les valeurs maximales testées, le coût additionnel par QALY des différentes stratégies

reste inférieur à 26 000 €. Par contre l'impact budgétaire reste toujours considérable (voir ci-dessous)

Le classement entre ces différentes stratégies dépend également de la performance supposée des tests utilisés : sensibilité et spécificité des tests seuls et en combinaison.

Le classement entre les stratégies 1 à 3 peut aussi varier si on suppose que l'impact du traitement (c'est-à-dire principalement le taux de RVS et la vitesse de progression après RVS) diffère en fonction du stade de fibrose du patient. Par exemple, si on suppose que le traitement est moins efficace à partir du stade de fibrose F3 (un taux de RVS plus bas que pour les stades F0-F2 ou une évolution après RVS plus importante), la stratégie « traiter les patients à partir de F3 » est dominée par la stratégie permettant un traitement plus précoce à partir de F2. Toutefois, les différences d'impact du traitement en fonction du stade de fibrose du patient ne sont actuellement pas bien documentées dans la littérature et sont purement hypothétiques.

Enfin, la valeur des ICER est liée à l'estimation de la rapidité d'évolution de la maladie et au coût de la prise en charge médicale globale.



Nous avons délibérément choisi de ne pas réaliser d'analyse probabilistique mais de nous tourner plutôt vers une analyse multivariée, avec un scénario réaliste « *best case* » (retenant, dans l'étendue des valeurs potentielles, les valeurs qui favorisaient le plus un traitement de la population à un stade précoce de la maladie) et un scénario réaliste « *worst case* » (retenant, dans l'étendue des valeurs potentielles, les valeurs qui favorisaient le moins un traitement de la population à un stade précoce de la maladie).

Cette analyse a montré que dans le meilleur des cas (scenario « *best case* »), la stratégie 4 (« traiter tous les patients ») domine toutes les autres stratégies. Dans le pire des cas (scenario « *worst case* »), les coûts additionnels des différentes stratégies restent toujours inférieurs à 50 000€ par QALY (voir le tableau 4). De plus, une domination étendue s'observe pour la stratégie 2 (« traiter à partir de F2 sur la base de l'élastographie et des tests sanguins »), ce qui signifie qu'il pourrait être préférable de traiter directement les patients qui n'ont que des tests sanguins positifs, sans réaliser d'élastographie. Ceci est toutefois hautement conditionné par la performance des tests combinés, qui reste totalement incertaine. La performance de la combinaison des tests sanguins et de l'élastographie devra donc être évaluée et le choix de la population cible devra le cas échéant être adapté en fonction des résultats obtenus.

Pourquoi nous n'avons pas réalisé d'analyse probabilistique

Bien que les recommandations belges pour les évaluations économiques conseillent de réaliser une analyse de sensibilité probabilistique afin de traiter l'incertitude des différents paramètres, une telle analyse ne peut être correctement réalisée que si l'incertitude autour de ces paramètres est suffisamment connue et étayée. Ce n'est malheureusement pas le cas ici. Même si cette incertitude était disponible pour certains paramètres, elle restait totalement inconnue pour d'autres paramètres cruciaux du modèle, en particulier pour ceux liés à l'histoire naturelle de la maladie, l'effet du traitement après la réponse virologique soutenue et la performance des tests utilisés pour identifier le stade de fibrose. Présenter une analyse probabiliste aurait dès lors pu induire les lecteurs en erreur en leur donnant l'impression qu'il s'agissait de résultats solides et fondés sur des données bien documentées.



Tableau 3 – Analyse “best case”

	QALYs	Coûts	Coûts additionnels par QALY gagné (ICER)
Stratégie 0: Pas de traitement	16 731.67	€ 83 130 203.11	Stratégie dominée*
Stratégie 1: Traiter à partir de F3	23 378.20	€ 44 905 583.33	Stratégie dominée*
Stratégie 2: Traiter à partir de « F2 » (tests sanguins + élastographie)	24 777.62	€ 41 301 076.33	Stratégie dominée*
Stratégie 3: Traiter si les tests sanguins de la fibrose sont positifs	25 653.43	€ 41 035 814.07	Stratégie dominée*
Stratégie 4 : Traiter tous les patients	26 018.92	€ 41 009 482.38	

*Une stratégie dominée est une stratégie qui n'a pas de sens, parce qu'elle coûte plus cher et donne de moins bons résultats que celle à laquelle elle est comparée. ICER: rapport coût-efficacité incrémentiel, incremental cost-effectiveness ratio. QALY: années de vie ajustées par la qualité de vie, quality adjusted life years.

Tableau 4 – Analyse “worst case”

	QALYs	QALYs additionnels	Coûts	Coûts additionnels	Coûts additionnels par QALY gagné (ICER)
Stratégie 0: Pas de traitement	18 062.95	-	€ 21 709 119.21	-	-
Stratégie 1: Traiter à partir de F3	20 335.45	2 272.50	€ 72 332 958.37	€ 50 623 839.16	€ 22 276.71
Stratégie 2: Traiter à partir de « F2 » (tests sanguins + élastographie)	20 783.68		€ 83 941 978.39		Dominance étendue*
Stratégie 3: Traiter si les tests sanguins de la fibrose sont positifs	20 845.14	509.69	€ 84 841 101.03	€ 12 508 142.67	€ 24 540.62
Stratégie 4: Traiter tous les patients	20 899.80	54.66	€ 87 453 065.57	€ 2 611 964.54	€ 47 786.16

*Une dominance étendue est une situation où il existe une combinaison de deux interventions qui est moins coûteuse pour une efficacité identique ou supérieure à une autre intervention. ICER : rapport coût-efficacité incrémentiel, incremental cost-effectiveness ratio. QALY: années de vie ajustées par la qualité de vie, quality adjusted life years.



4. IMPACT BUDGÉTAIRE

Étant donné le prix élevé des traitements et le nombre relativement important de patients auquel on peut s'attendre, surtout dans les stratégies 3 et 4, le choix de l'une ou l'autre des stratégies sera inévitablement aussi conditionné par son impact budgétaire estimé. Pour éviter de grever trop lourdement le budget de l'assurance maladie, nous proposons un **élargissement progressif du remboursement**, en démarrant avec un schéma restrictif (les patients les plus atteints) pour aller vers un schéma plus inclusif (tous les patients – voir le schéma ci-dessous). Des adaptations par intervalles de deux ans (ou plus longs si les contraintes budgétaires l'imposent) permettraient de vider progressivement le pool de patients encore à traiter, avant d'élargir le remboursement à davantage de patients.

Nous ne pouvons cependant pas prédire combien de patients seront testés chaque année et combien seront éligibles au traitement, car non seulement l'épidémiologie de la maladie en Belgique est mal connue, mais il persiste également des incertitudes sur les performances des tests et sur le profil des patients actuellement infectés (score de fibrose, patient ayant déjà reçu un traitement ou non, utilisateurs de drogues ou non, etc.). Nous ne savons pas non plus dans quelle mesure un élargissement des critères de remboursement incitera les cliniciens à dépister davantage l'hépatite C et à mettre en route de nouveaux traitements. Nous avons donc dû baser notre estimation du nombre de nouveaux patients testés chaque année sur des chiffres purement hypothétiques (voir tableau 5). **Nous insistons donc pour qu'un monitoring soit mis en place, pour éviter toute dérive budgétaire.**

Première phase: Stratégie 2

Traiter tous les patients à partir de F2 c2d positifs à l'élastographie
(Fibroscan ≥ 7.2 kPa ou ShearWave ≥ 7.1 kPa ou ARFI $\geq 1,32$ m/s)

ET

aux tests sanguins (+ FIB4 > 1.45 ou Fibrotest égal ou > 0.49)



Deuxième phase: Stratégie 3

Traiter tous les patients positifs aux tests sanguins
(+ FIB4 > 1.45 ou Fibrotest égal ou > 0.49)



Troisième phase: Stratégie 4

Traiter tous les patients VHC positifs



Tableau 5 – Phasage des stratégies 2-3-4

Année	Stratégie de traitement	Nombre supposé de patients testés	Etendue
Année 1	Stratégie 2: Traiter à partir de « F2 » (tests sanguins + élastographie)	3000	2000-3500
Année 2	Stratégie 2: Traiter à partir de « F2 » (tests sanguins + élastographie)	3000	2000-3500
Année 3	Stratégie 3: Traiter si les tests sanguins de la fibrose sont positifs	3000	2000-3500
Année 4	Stratégie 3: Traiter si les tests sanguins de la fibrose sont positifs	3000	2000-3500
Année 5	Stratégie 4 : Traiter tous les patients	3000	2000-3500
Année 6	Stratégie 4 : Traiter tous les patients	2500	2000-3000
Année 7	Stratégie 4 : Traiter tous les patients	2000	1500-2500
À partir de l'année 8	Stratégie 4 : Traiter tous les patients	1500	1000-2000

La Figure 2 montre l'impact budgétaire total des trois phases décrites ci-dessus jusqu'en 2025 (2030 dans le rapport scientifique), basé sur les paramètres de référence du modèle (voir le tableau 6 pour le traitement de l'incertitude autour de ces paramètres).

Les résultats présentés dans le tableau 6 prennent en considération les coûts des soins médicaux évités (cancer du foie, transplantation, notamment) par cette stratégie de traitement en trois phases, en comparant l'impact budgétaire de cette stratégie avec la stratégie qui consisterait à ne pas traiter (analyse incrémentielle).

Afin de mettre en lumière l'importante incertitude autour de cette analyse d'impact budgétaire, différents scénarios sont présentés dans le tableau 6 (scénarios sur les prix, le nombre de patients qui seront testés, ainsi que les « *best case* » / « *worst case* » retenant, dans l'étendue des valeurs potentielles pour chaque paramètre incertain, la valeur qui favorise le plus/le moins un traitement de la population à un stade précoce de la maladie).

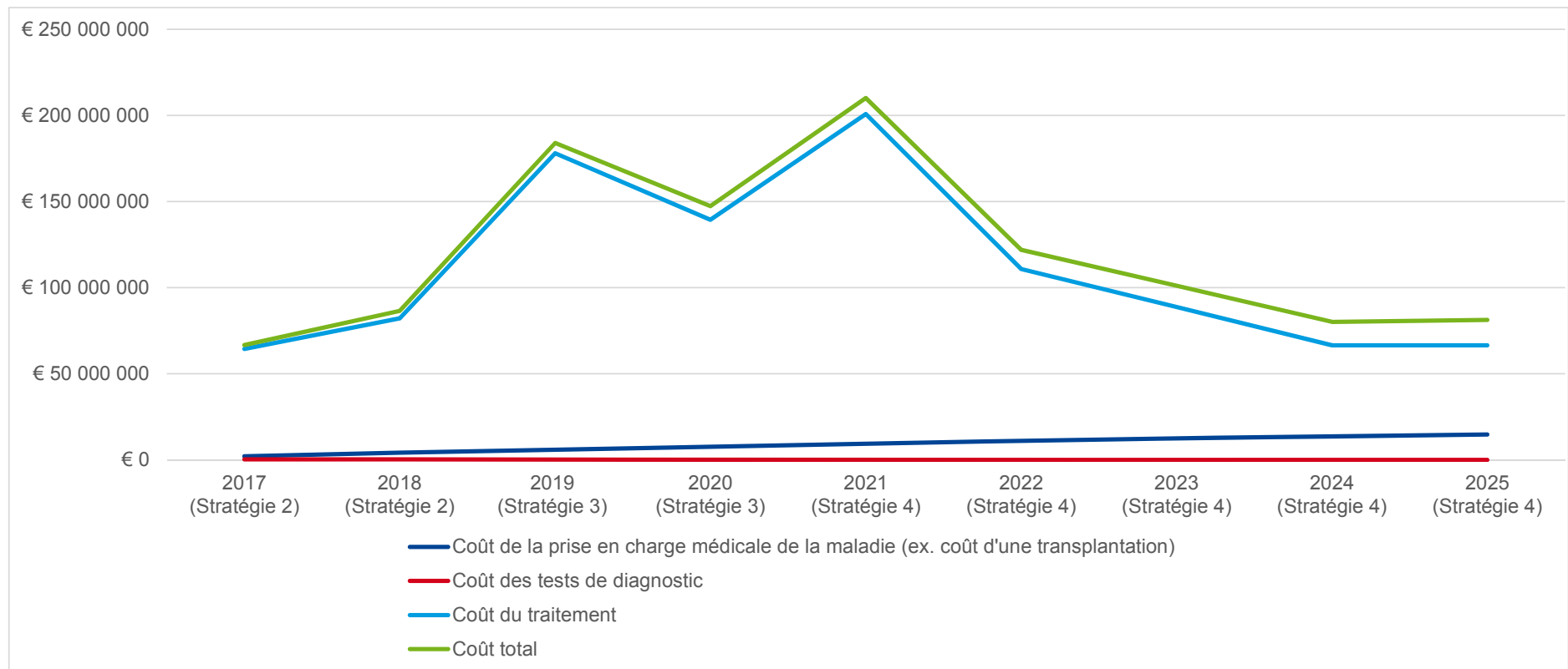
**Figure 2 – Impact budgétaire d’une mise en œuvre graduelle telle que décrite dans le tableau 5 (2017-2025)**



Tableau 6 – Impact budgétaire d'une mise en œuvre graduelle (voir tableau 5) comparé à « aucun traitement » (2017-2023), avec traitement de l'incertitude

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



L'analyse montre l'importance du risque d'explosion budgétaire, même dans le scénario de base (voir figure 2). Cet impact dépend cependant fortement du nombre de patients éligibles, qui comme précisé plus haut, est totalement incertain. Il faudra donc réaliser un monitoring régulier de ce nombre (chaque trimestre) et, si nécessaire, adapter la stratégie en fonction des résultats obtenus dans la pratique, p.ex. en ralentissant le rythme d'élargissement des critères

L'impact budgétaire reste bien sûr directement lié au prix du traitement. Si l'on souhaite, par exemple, maintenir un budget global maximum de €40 000 000 par an, le coût total du traitement pour un patient non cirrhotique devrait s'abaisser aux niveaux décrits dans l'encadré ci-dessous (selon l'analyse de base, voir tableau 7).

Tableau 7 – Niveau maximum du coût total du traitement (pour un patient non cirrhotique) nécessaire pour maintenir différentes limites budgétaires relatives au coût de ces traitements, selon l'analyse de base.

Limite budgétaire	Coût total maximum pour l'année 1 et 2 « traiter à partir de F2 »	Coût total maximum pour l'année 3 et 4 « traiter tous les patients positifs aux tests sanguins de la fibrose »	Coût total à partir de l'année 5 « traiter toute personne porteuse du virus »
€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. VERS UNE ÉRADICATION?

Certains articles sponsorisés par l'industrie mettent en avant la perspective d'une éradication ou d'une élimination du VHC sur la base de modèles décrivant des augmentations linéaires du nombre de patients traités. En réalité, étant donné que le virus semble de plus en plus se concentrer dans des groupes à haut risque plus difficiles à toucher que la population moyenne, ces prévisions semblent, à ce stade, non réalistes. En effet, les caractéristiques spécifiques de ces populations requièrent généralement un important effort d'outreaching et la mise en œuvre d'approches proactives, de services intégrés et d'autres approches ciblées, sans pour autant pouvoir en espérer des taux de succès à 100%.

5.1. Les usagers de drogues injectables (UDI)

Il a été avancé que le traitement de l'hépatite C chez les UDI pouvait réduire de façon efficace et coût-efficace la transmission du virus, mais cette théorie de la « prévention par le traitement » n'a jamais été prouvée par des études épidémiologiques ou des essais comparés.

Les données montrent plutôt qu'au sein de cette population, la prise du traitement reste très peu répandue. La littérature recense une série de raisons à ce constat : le manque de compliance et les réinfections après traitement (arguments évoqués par les professionnels de terrain), ainsi que le manque d'accès aux tests de diagnostic (argument avancé par les UDI eux-mêmes). On peut y ajouter un manque général de connaissances au sujet de la maladie et de ses traitements, et enfin l'absence de symptômes de la maladie elle-même. Les effets secondaires des traitements ont également été évoqués mais cet argument devrait perdre du poids avec les AAD.

Un certain nombre d'enseignements tirés de l'épidémie de VIH peuvent être réutilisés dans la lutte contre la progression de l'hépatite C au sein de la population des UDI, et notamment l'importance de mettre en place un éventail d'approches globales, coordonnées et multidisciplinaires. En Europe, des groupes de pression ont souligné le besoin de développer un plan de prise en charge du VHC, incluant en particulier des stratégies comme l'amélioration de l'accès au dépistage, aux traitements et aux

services de soins, et l'intensification des interventions de réduction des risques. Certaines actions ont déjà été proposées par la Conférence Interministérielle Santé sur le VHC et reprises dans le « Plan VHC » (Moniteur Belge 08.08.2014).

5.2. Les MSM (men having sex with men)

Dans la communauté MSM, des questions clés sont la transmission internationale au sein de ce réseau hautement connecté, et les incertitudes au sujet des possibles transmissions vers ou à partir d'autres groupes de la population. De plus, il est difficile de prévoir à l'heure actuelle si la disponibilité accrue de traitements antirétroviraux contre le VIH et la prophylaxie pré-exposition vont avoir un impact sur l'épidémie de VHC et les interventions de prévention dans cette population.

5.3. L'immigration

L'immigration en provenance de pays où la prévalence du VHC est élevée pourrait représenter une cause d'augmentation du VHC dans notre pays, mais cette question est très peu documentée. L'Égypte est considérée comme le pays possédant la prévalence de VHC la plus élevée au monde (>10%) et la plupart des autres pays africains ont des prévalences de 2 à 3%. Les taux d'infection sont aussi relativement élevés dans plusieurs pays d'Europe de l'Est, d'Amérique latine, de l'ancienne Union soviétique, du Moyen Orient et d'Asie du Sud. Le plan VHC interministériel prévoit un dépistage ciblé parmi les migrants originaires de ces pays, mais l'opérationnalisation de cette mesure ne semble pas encore très claire (ni la compétence dont elle dépend).



D'après les recommandations de l'*European Association for the Study of the Liver (EASL)*:

- Le traitement contre le VHC devrait être délivré par une équipe multidisciplinaire ayant l'expérience de l'évaluation et du traitement de cette infection ;
- Les patients infectés par le VHC devraient recevoir des conseils au sujet de l'importance de l'adhérence thérapeutique ;
- Chez les patients défavorisés sur le plan socio-économique et chez les migrants, des services de soutien devraient être inclus dans la prise en charge clinique ;
- Chez les personnes qui s'injectent activement des drogues, il est nécessaire de prévoir un accès à des mesures de réduction des risques. Le traitement contre le VHC peut être envisagé chez les patients UDI s'ils souhaitent le recevoir et s'ils sont prêts à se présenter régulièrement aux rendez-vous fixés. Il faut aussi prendre en compte les interactions potentielles entre médicaments prescrits et drogues ;
- Il faut conseiller aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool pendant le traitement antiviral. Les patients qui ont une consommation d'alcool régulière devraient recevoir un soutien supplémentaire pendant le traitement antiviral ;
- Le soutien par les pairs devrait être évalué en tant que moyen d'amélioration de la prise en charge clinique du VHC.

6. CONCLUSION ET DISCUSSION: VERS UN AUTRE MODÈLE DE REMBOURSEMENT?

En conclusion, l'analyse ci-dessus montre que, pour pouvoir maîtriser l'impact budgétaire du remboursement des traitements par AAD, il serait nécessaire de mettre en place un élargissement progressif des critères de remboursement, et d'obtenir, pour chaque palier d'élargissement, une réduction du prix des traitements. De plus, l'ampleur de l'impact budgétaire de ce remboursement graduel étant difficile à prédire à cause des différentes incertitudes qui persistent, un monitoring trimestriel du nombre de patients traités et, le cas échéant, une re-négociation en urgence des prix et des critères de remboursement sont nécessaires. Nous tenons également à souligner l'importance de collecter plus de données sur les patients atteints d'hépatite C en Belgique afin de valider nos analyses. Plus précisément, il faudrait collecter des données permettant :

- De mieux cerner le profil des patients atteints d'hépatite C en Belgique: l'âge et le genre du patient ; le génotype ; les tests utilisés ; le stade de fibrose.
- D'évaluer l'efficacité du traitement sur base de données belges, en fonction des caractéristiques du patient (par exemple selon leur stade de fibrose) : les combinaisons de médicaments administrés (molécules et doses) et leur durée ; le type de patient (naïf à tout traitement ou non, et si déjà traité, par quel traitement) ; le taux de réponse virologique soutenue ; la qualité de vie, mesurée par un instrument générique tel que l'EQ-5d à différents intervalles de temps ; et idéalement, un suivi des rechutes et ré-infections (suivi à plus long terme).



D'un point de vue clinique et de santé publique, l'élargissement progressif que nous proposons n'est cependant pas la meilleure stratégie. L'idéal serait en effet de traiter le plus tôt possible *tous* les patients porteurs du virus, avant que leur état ne se détériore (stratégie 4). Mais cette stratégie inclusive nécessiterait une réduction encore plus substantielle du prix des traitements, faute de quoi le budget de l'assurance maladie pourrait chavirer.

On sait que le pouvoir de négociation des pouvoirs publics n'est actuellement pas suffisant pour aborder de tels enjeux. La Belgique n'est d'ailleurs pas le seul pays dans cette situation ; les prix démesurés atteints par certains médicaments novateurs placent les pouvoirs publics de très nombreux pays en difficulté. Mais ceci constitue peut-être une opportunité à saisir pour tester des approches innovantes.

Différentes options pourraient être investiguées:

- Collaborer avec d'autres pays : plus une coalition représente de patients, plus elle pèse lourd dans les discussions. La Belgique a récemment signé avec les Pays-Bas, le Grand-Duché de Luxembourg et l'Autriche une déclaration d'intention en vue de négocier ensemble le remboursement de certains médicaments. Dans un premier temps, cet accord porte principalement sur les médicaments orphelins, mais un projet pilote sur les traitements de l'hépatite C pourrait également être envisagé dans ce cadre.
- Réaliser un appel d'offre en vue d'accorder un remboursement préférentiel (par génotype et pour un premier traitement) à la firme proposant les meilleures conditions. Ceci pourrait s'envisager à l'échelle belge, mais aussi européenne. En effet, le mécanisme de passation conjointe de marchés pour l'achat de contre-mesures médicales (« *joint procurement agreement* ») développé par la Commission Européenne pourrait être envisagé si les pays européens décident de mettre en place conjointement une stratégie de traitement préventive (http://ec.europa.eu/health/preparedness_response/joint_procurement/index_fr.htm).

- Scruter le marché de la recherche pour y identifier de nouvelles molécules prometteuses en phase II ou III de développement et racheter les brevets des développeurs afin de pouvoir les mettre sur le marché par la suite à des prix relativement bas.

Le KCE et son homologue néerlandais le ZIN se sont tout récemment livrés à un exercice de réflexion autour de tels scénarios alternatifs à moyen ou long terme. Pour plus de détails, voir le rapport KCE 271 (<https://kce.fgov.be/fr/publication/report/sc%C3%A9narios-futurs-pour-le-d%C3%A9veloppement-des-m%C3%A9dicaments-et-la-fixation-de-leurs-pr>)



■ RECOMMANDATIONS^a

À la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique et à l'INAMI :

- Afin de maîtriser l'impact budgétaire des nouveaux traitements antiviraux à action directe (AAD): élargir progressivement les critères de remboursement de cette classe de médicaments.
- Étant donné qu'il n'est pas possible de prévoir avec certitude le nombre de personnes qui seront testées et qui seront éventuellement éligibles pour un traitement : organiser un suivi trimestriel du nombre de patients traités. Il est également nécessaire de prévoir une possibilité de révision « urgente » des conditions de remboursement (prix négociés et/ou population éligible) en cas de risque de dépassement budgétaire.
- Étant donné la priorité de santé publique que représente l'accès de tous les patients infectés à ces nouveaux traitements onéreux : explorer des pistes alternatives pour l'achat de ces médicaments, telles qu'une passation conjointe de marché avec d'autres pays.
- Afin d'améliorer la qualité des futures évaluations (économiques) de ces traitements sur base de données belges documentées et de valider notre modèle: lier les conventions qui seront conclues à une collecte de données permettant à la fois de mieux cerner le profil des patients atteints d'hépatite C en Belgique et d'évaluer l'efficacité du traitement sur base de données belges, comme le recommande le groupe de travail « hépatite C » de l'INAMI. Toutefois, tant que les prix négociés lors des conventions resteront confidentiels, seules les personnes liées à ces conventions seront en mesure d'avoir une vision de l'impact économique réel.

^a Le KCE reste seul responsable des recommandations.



COLOPHON

Titre :	Vers un élargissement du remboursement des traitements de l'hépatite C? – Résumé
Auteurs :	Sophie Gerkens (KCE), Nancy Thiry (KCE), Frank Hulsart (KCE), Jo Robays (KCE)
Coordinateur de projet :	Nathalie Swartenbroeckx (KCE)
Rédaction synthèse :	Karin Rondia (KCE), Gudrun Briat (KCE)
Relecture :	Raf Mertens (KCE), Lorena San Miguel (KCE), Nathalie Swartenbroeckx (KCE)
Experts externes :	Chantal de Galocsy (Hopitaux Iris Sud Bruxelles), Yves Horsmans (UCL), Christophe Moreno (Hopital Erasme ULB), Hans Orlent (AZ Sint Jan Brugge), Dirk Sprengers (GZA Ziekenhuizen campus Sint Augustinus Antwerpen), Marc Van De Castele (RIZIV – INAMI), Christophe Van Steenkiste (AZ Maria Middelaes Gent), Hans Van Vlierberghe (UZ Gent)
Validateurs externes :	Sylvie Deuffic-Burban (Inserm), Alec Miners (LSHTM), Gaetan Muyltermans (WIV – ISP)
Autres intérêts déclarés :	<p>Propriétaire de parts de capital, d'options, d'actions ou d'autres instruments financiers: Hans Van Vlierberghe (Brevet pour la détection des PNF lors de transplantations du foie)</p> <p>Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d'initiateur, de chercheur principal ('principal investigator') ou de chercheur : Hans Van Vlierberghe (PI d'études sur le VHC), Hans Orlent (PI de 2 études pour Janssen, DAA pour les patients avec hépatite C chronique, génotype 1); Chantal de Galocsy (plusieurs études « hépatiques »); Sylvie Deuffic-Burban (Etudes 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>Consultance ou emploi dans une société, association ou organisation à laquelle les résultats de ce rapport peuvent apporter des gains ou des pertes: Yves Horsmans (Consultant pour AbbVie, BSM, Janssen, MSD, Gilead et toutes les firmes pharmaceutiques qui ont ou vont développer des médicaments pour le virus de l'hépatite C); Hans Van Vlierberghe (Consultance pour Gilead, J. and J.); Sylvie Deuffic-Burban (Participations à des réunions d'experts et relecture critique scientifique du dossier déposé à la commission Evaluation Economique et Santé publique pour l'inscription du traitement de l'hépatite C mis sur le marché par AbbVie/MSD); Christophe Moreno (Consultant: AbbVie, Janssen, BMS, Gilead, Merck); Christophe Van Steenkiste (Gilead, Janssen, AbbVie)</p> <p>Rémunération pour une communication, subside de formation, prise en charge de frais de voyage ou paiement pour participation à un symposium : Hans Van Vlierberghe (Participation à un symposium), Hans Orlent (Congrès avec BMS, GILEAD); Chantal de Galocsy (Frais + voyage pour le congrès EASL le 4/16 à Barcelone et le congrès AASLD le 11/15 à San Francisco); Sylvie Deuffic-Burban (BMS: 3ème journée des Experts Foie et Virus, le 05/03/2015 à Paris + Débat sur l'Innovation Thérapeutique et la prise en charge de l'Hépatite C, le 29/06/2015 à Marseille Gilead: Post AASLD 2014, le 04/12/2014 à Crépon + Hépatologie perspective G5, le 29/01/2015 à Amiens + Convergences</p>



en hépatologie, le 13/10/2015 à Lille) ; Christophe Moreno (Participation à des symposiums : AbbVie, Gilead, Janssen, BMS); Christophe Van Steenkiste (Gilead, BMS, Janssen, AbbVie)

Autres intérêts possibles qui pourraient mener à un potentiel ou réel conflit d'intérêts : Marc Van De Castele (Participation à la comparaison avec IQWIG – rapport EUnetHTA sur l'hépatite C – projet pilote EUnetHTA)

Layout :

Joyce Grijseels, Ine Verhulst

Disclaimer :

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir <http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>).**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Date de publication :

17 novembre 2016

Domaine :

Health Technology Assessment (HTA)

MeSH :

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

Classification NLM :

WC 536

Langue :

Français

Format :

Adobe® PDF™ (A4)

Dépot légal :

D/2016/10.273/86

ISSN :

2466-6440

Copyright :

Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce>.



Comment citer ce rapport ?

Gerkens S., Thiry N., Hulstaert F., Robays J. Vers un élargissement du remboursement des traitements de l'hépatite C? – Résumé. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2016. KCE Reports 276Bs. D/2016/10.273/86.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.