

## Coût réel du traitement des hépatites C par les inhibiteurs de protéases de première génération

Arnaud Labat

#### ▶ To cite this version:

Arnaud Labat. Coût réel du traitement des hépatites C par les inhibiteurs de protéases de première génération. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01068886

## HAL Id: dumas-01068886 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01068886

Submitted on 26 Sep 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

#### **Université Bordeaux 2**

#### **U.F.R DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2014 N° 73

Thèse pour l'obtention du

#### DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par LABAT Arnaud

Né le 17/10/1983

Le 30/06/2014

Coût réel du traitement des hépatites C par les inhibiteurs de protéases de première génération

#### Directeur de thèse

Professeur DE LEDINGHEN Victor

Jury

M. le Professeur NEAU Didier Président

M. le Professeur GAY Bernard

Mme le Professeur BREILH Dominique

Mme le Docteur FOUCHER Juliette

M. le Docteur XUEREB Fabien

M. le Professeur DE LEDINGHEN Victor

#### **Université Bordeaux 2**

#### **U.F.R DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2014 **N°73** 

Thèse pour l'obtention du

#### DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par LABAT Arnaud

Né le 17/10/1983

Le 30/06/2014

Coût réel du traitement des hépatites C par les inhibiteurs de protéases de première génération

#### Directeur de thèse

#### Professeur DE LEDINGHEN Victor

Jury

M. le Professeur NEAU Didier Président

M. le Professeur GAY Bernard

Mme le Professeur BREILH Dominique

Mme le Docteur FOUCHER Juliette

M. le Docteur XUEREB Fabien

M. le Professeur DE LEDINGHEN Victor

A Monsieur le Professeur Victor De Ledinghen	pour votre disponibilité,	pour l'aide et l'intérêt
que vous avez portés à ce travail.		

Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser cette thèse.

Au Docteur Juliette Foucher pour avoir accepté de lire mon travail et de réaliser le rapport de thèse.

Aux membres du jury pour avoir bien voulu accepter d'évaluer ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

Au Docteur Wassil Merrouche pour tes conseils qui ont facilité le recueil et le classement des données.

Aux assistants de recherche clinique pour m'avoir accueilli pendant mes recherches et avoir égayé mes jours de recueil de données.

A mon père, pour m'avoir transmis l'envie de devenir médecin et plus particulièrement médecin généraliste. Le combat que tu mènes aujourd'hui est aussi le nôtre et nous serons toujours à tes côtés dans cette épreuve.

A ma mère, pour être et avoir toujours été la meilleure des mères

A Mayalen, pour toute l'aide que tu m'as apportée depuis toujours et notamment dans mes premières années d'études

A Caroline, que tu saches mon bonheur et ma chance de t'avoir rencontrée et celui de t'aimer chaque jour

A mon grand père, pour ton soutien permanent et l'intérêt que tu as porté à mes études

A mes grand-mères, je n'ai jamais cru que les gens que l'on aime puissent nous quitter. Ils ne sont simplement plus visibles mais restent pour toujours présents dans nos vies

A René, en espérant te voir le jour de la présentation

A Nicole et Jean, pour leur aide depuis toujours et encore récemment pour notre installation parisienne

A Jacqueline et Isabelle,

A mes cousins, à mes cousines et à toute ma famille,

A tous mes amis, pour la chance qui m'est donnée de vous avoir autour de moi

Aux personnes que j'ai côtoyées au cours de mon parcours médical dans les différents services sans distinction de catégories professionnelles.

Au Docteur Jean-Marc Grocq, pour m'avoir fait découvrir et aimer la médecine générale et pour ta gentillesse et ton accueil durant mon stage.

Au Docteur Bruno Aizpitarte, zuri ezker medikuntza orokorra ezagutu eta maitatu dut. Milesker zure eguneko bizitza nirekin partekatzeagatik.

Au Docteur Philippe Dareths, en souvenir de mon stage en médecine générale.

Au Docteur Franck Lamouliatte, Au Professeur Arnaud Decamps, Au Dr Brigitte Llanas, Au Dr Aurélie Lacoste, ainsi qu'à l'ensemble des médecins que j'ai rencontrés au cours de ma formation pour m'avoir guidé à travers mes stages d'externat et d'internat et m'avoir accordé votre confiance.

## Table des matières

IIVIT	OL	DUCTION	8
	1)	Épidémiologie	.8
	2)	Mode de contagion1	LO
	3)	Histoire naturelle de l'infection	L3
	4)	Descriptif de l'agent pathogène1	.5
	5)	Les anciens traitements et les modifications apportées par l'arrivée des inhibiteurs de	_
		a) Traitement par bithérapie	
		b) L'apport de la nouvelle génération d'inhibiteurs de la protéase dar le traitement de l'hépatite C2 Conduite pratique du traitement par trithérapie Effets secondaires de la trithérapie	
MET	но	DE3	5
	1)	Méthode de sélection des patients	25
	<b>-</b> ,	a) Modalités de la trithérapie incluant le bocéprévir b) Modalités de la trithérapie incluant le télaprévir	33
	2)	Méthode d'observation	37
	3)	Méthode d'évaluation	38
5501			_
RESU	JLT	`ATS4	U
	1) 2)	Caractéristiques des patients inclus dans l'étude	43
	3) 4)	Effets secondaires survenus au cours du traitement	

٥)	Prix du traitement médicamenteux seul pour le protocole	
	télaprévir	
-	Coût lié à la prise en charge de l'anémie	
-	Coût lié à la prise en charge de la baisse des autres lignées sanguines	
-	Coût lié aux hospitalisations et aux transfusions	52
9)	Coût lié aux consultations en gastro-entérologie et autres spécialités médicales	гэ
10	) Coût lié à la prise en charge du transport	
	) Coût lié à la prise en charge du transport	
	) Coût lié aux arrêts de travail durant le traitement	
	) Coût total de la trithérapie	
	Recherche d'une différence significative en ce qui concerne le coût du	
	chez les patients ayant bénéficié d'une éducation thérapeutique versus ceux	
	bénéficié d'éducation	
	thórangutique	57
	thérapeutique	57
	Recherche de facteurs entrainant un coût du traitement supérie euros	eur à 50000
ISCUS	Recherche de facteurs entrainant un coût du traitement supérie	eur à 50000 59
	Recherche de facteurs entrainant un coût du traitement supérie euros	eur à 50000 59
1)	Recherche de facteurs entrainant un coût du traitement supérie euros	eur à 50000 59 62
1)	Recherche de facteurs entrainant un coût du traitement supérie euros	eur à 50000 59 62

### INTRODUCTION

## 1) Épidémiologie :

D'après le rapport de l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) datant du 19 mai 2009 et concernant l'épidémiologie des hépatites B et C en France, nous disposons des données épidémiologiques suivantes datant de 2004. Ce rapport prend en compte l'ARN VHC pour le virus de l'hépatite C (VHC) comme marqueur de l'infection chronique, alors que les anticorps anti-VHC reflètent une infection aiguë passée.

L'incidence est difficile à estimer car l'infection est souvent asymptomatique et l'on ne dispose d'estimations qu'au sein de cohortes d'usagers de drogue.

#### Prévalence:

En 2004, la prévalence des anticorps anti-VHC a été estimée en France métropolitaine à partir d'un échantillon aléatoire de 14 416 assurés sociaux du régime général âgés de 18 à 80 ans. [1].

La prévalence des anticorps anti-VHC était de **0,84** % de la population française, soit 367 055 personnes ayant été en contact avec le VHC dont 57,4 % connaissent leur statut (chez les 20-59 ans : 56 % contre 24 % en 1994). Cette prévalence était plus élevée chez les personnes bénéficiant de la CMU complémentaire (2,49 % vs 0,74 % chez les non bénéficiaires). Elle variait selon les régions de résidence (de 0,35 % dans le Nord-Ouest à 1,09 % en Île-de-France) et le continent de naissance (exemples : 10,17 % si Moyen-Orient, 3,12 % si Afrique subsaharienne). L'ARN viral était détecté chez 65 % des sujets anti-VHC positifs correspondant à 232 196 sujets infectés par le VHC, soit **0,53** % de la population générale.

L'analyse de tendance sur la période 1992-2010 montre que tous les taux de prévalence ont diminué d'un facteur 20 chez les donneurs de sang pour le VHC. [2]

Les facteurs indépendamment associés à la présence d'anti-VHC sont l'âge supérieur à 30 ans, la naissance dans un pays d'endémicité VHC moyenne ou élevée, l'usage de drogues par voie veineuse ou per nasale et un antécédent de transfusion avant 1992.

#### Usagers de drogues

Une étude de séroprévalence réalisée chez 1 462 usagers de drogues en 2004 indiquait une prévalence anti-VHC de **59,8** % (28 % avant 30 ans et 71 % à 30 ans et plus), celle des anticorps anti-VIH étant de 10,8 % [3]. Les données déclaratives des usagers de drogue indiquaient qu'ils méconnaissaient plus souvent leur statut pour le VHC que pour le VIH : 27 % se déclaraient séronégatifs à tort pour le VHC contre 2 % pour le VIH.

#### Milieu carcéral

L'enquête Prévacar [4] a estimé la prévalence de l'hépatite C chez les adultes détenus en 2010 en France à **4,8%** [IC95% : 3,5-6,5], soit une prévalence cinq fois plus élevée qu'en population générale [5]. Les femmes étaient plus souvent touchées (11,8%) que les hommes (4,5%), le mode de contamination présumé étant principalement l'usage de drogues (70,2%). Parmi les personnes VHC+, près de la moitié avaient une hépatite chronique (46% [IC95% : 27,3-66,5]).

Chez les hommes fréquentant des lieux de convivialité gay à Paris

L'enquête Prévagay [6] a estimé en 2009 les prévalences des hépatites C à **1,02%** [IC95% : 0,34-1,66] chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes fréquentant des lieux de convivialité gay à Paris

## 2) Mode de contagion :

La transmission du VHC est essentiellement parentérale par contact avec le sang d'un sujet infecté. Il existe plusieurs modes de contamination possible :

#### Usage de drogue intraveineux

L'Observatoire français des drogues et des toxicomanies estime entre 170 000 et 190 000 le nombre d'usagers de drogues en France, dont un peu plus de la moitié pourraient être des injecteurs actifs, de manière *occasionnelle* ou régulière. [7] La prise de drogue intraveineuse est actuellement le premier mode de contamination par le VHC. Malgré la prise de conscience du risque viral lié à l'épidémie due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les programmes de diminution des risques, comme l'accès facilité aux seringues stériles, le risque de contamination par le VHC n'a pas diminué aussi vite que celui d'infection par le VIH. [7]

L'importante contamination résiduelle chez les toxicomanes peut être expliquée par la plus forte contagiosité du VHC par rapport au VIH et à sa résistance supérieure en dehors du milieu biologique. Les résultats d'une étude effectuée dans des centres de prise en charge ambulatoire de toxicomanes dans les régions Nord et Est montraient un taux de séroconversion de 10 % par an, et ce malgré l'information répétée sur les comportements à risque. À titre de comparaison, le taux d'incidence du VIH pendant la période de suivi était nul. [7] À côté de l'usage intraveineux, la diffusion du VHC semble également possible chez les usagers de drogue utilisant la voie intra nasale. Le partage de la paille utilisée pour

« sniffer », associé à des lésions de la muqueuse nasale, pourrait expliquer ce mode de contamination.

#### Transfusion de produits

Jusqu'en 1990, la transfusion a joué un rôle majeur dans la diffusion de l'infection. Le nombre de sujets infectés par voie transfusionnelle en France au cours des dernières décennies a été estimé entre 100 000 et 400 000. [8] L'inactivation virale par solvant-détergent de certains produits sanguins, la sélection clinique et biologique stricte des donneurs et, surtout, l'élimination des unités de sang contenant des anticorps anti-VHC a permis une diminution considérable du risque de contamination. Ainsi, le taux de dons positifs est passé de 13,46/10 000 en 1991 à 1,52/10 000 en 2004. Pour les produits labiles, le risque résiduel est lié à la transfusion d'un sang qui aurait été prélevé pendant la période de silence sérologique précédant la séroconversion. Ce risque résiduel de transmission du VHC était estimé en France, entre 2000 et 2002, à 1 pour 1.000.000 de dons. La mise en place, en juillet 2001, du dépistage génomique viral systématique pour tout don du sang aurait réduit ce risque résiduel à 1/6 650 000 dons, ce qui représente actuellement un don potentiellement infecté tous les 2,5 ans.5 Cela est rendu possible par la diminution de la fenêtre sérologique, qui passe de 66 jours en moyenne avec des tests ELISA de 3e génération à 13 jours avec la recherche d'ARN du VHC.

#### Transmission nosocomiale ou iatrogène

La transmission nosocomiale a joué un rôle important dans le développement de l'infection, ce mode ayant représenté environ 15 % des contaminations. [8] L'utilisation de seringues en verre et d'aiguilles non jetables jusqu'en 1970 a pu être à l'origine de nombreuses contaminations.

Par ailleurs une désinfection insuffisante du matériel médico-chirurgical non jetable et la réutilisation du matériel jetable avant les différentes recommandations de la Direction générale de la santé (entre 1994 et 1999) ont pu être sources de contaminations. Le caractère nosocomial de l'infection virale C a été prouvé dans certaines conditions : en

centre d'hémodialyse, après actes invasifs avec anesthésie générale, après utilisation inadéquate d'auto piqueurs ou d'analyseurs de glycémie.

L'exposition nosocomiale était le facteur de risque identifié le plus fréquemment (33 %) dans une étude française chez des donneurs de sang ayant fait une séroconversion entre 2 dons de sang du 1<sup>er</sup> janvier 1994 au 31 décembre 2000. Par ailleurs, aucun facteur de risque n'a pu être retrouvé chez 30 % des donneurs interrogés. [9] Les résultats de cette étude semblent confirmer la persistance d'un risque nosocomial en France entre 1994 et 2000.

#### Autres modes de contamination

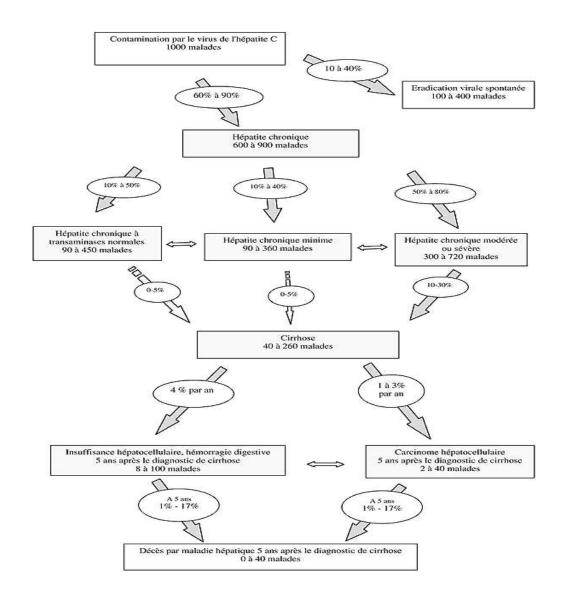
L'exposition professionnelle, liée à une blessure accidentelle avec du matériel souillé, est un mode de transmission mineur du VHC. Estimé habituellement entre 3 et 5 %, le risque de contamination après accident avec exposition au sang pourrait atteindre 10 % quand la virémie du malade source est très élevée. [10] La prévalence des anticorps anti-VHC chez les professionnels de santé n'est cependant pas différente de celle de la population générale. [10]

La transmission familiale du VHC correspond à trois modes mineurs de contamination.

La transmission entre partenaires sexuels a été initialement évoquée devant la constatation d'une séroprévalence plus élevée chez les partenaires de sujets séropositifs que dans la population de donneurs de sang.

Il est difficile d'affirmer que la transmission du VHC se fait par voie sexuelle. La séropositivité des partenaires serait plutôt due à un facteur de risque commun au couple ou au partage d'objets de toilette contaminés. [10] Il ne semble pas nécessaire de recommander l'usage de préservatifs pour un couple stable, sauf en cas de rapport sexuel lors des règles ou de lésions génitales. La transmission entre sujets vivant sous le même toit est rare et pourrait également être liée au partage d'objet de toilette responsable de petites plaies. Elle pourrait être favorisée par une promiscuité forte et des conditions d'hygiène défectueuses. [10] La transmission mère-enfant a été bien démontrée. Le risque de transmission est estimé à 5 % en l'absence de coinfection par le VIH. Le risque est beaucoup plus élevé (15 à 20 %) quand les mères sont coinfectées par le VIH. La transmission du VHC est indépendante de celle du VIH.

## 3) Histoire naturelle de l'infection par le VHC :



La plupart des patients infectés par le virus de l'hépatite C (HCV) sont asymptomatiques. La durée moyenne d'incubation varie de 4 à 12 semaines.

L'infection aigue se déroule en quatre phases, une phase initiale croissante entre 1 à 2 semaines après le contage, où il y a une augmentation de la charge virale puis une phase de plateau durant 40 à 60 jours. L'apparition des anticorps anti-VHC survient en moyenne 9 semaines après le contage, mais parfois plus de 12 mois après la première détection de la virémie. En cas de résolution de l'hépatite aigue, l'ARN du VHC devient indétectable à 3 mois

mais peut également persister plus de 2 ans après le contage. L'importance de la charge virale initiale ne semble pas corrélée à la sévérité de la maladie.

Les transaminases commencent à s'élever durant la phase de plateau, lorsque la virémie est élevée, environ 1 à 2 semaines après la séroconversion et habituellement à plus de 10 fois la normale.

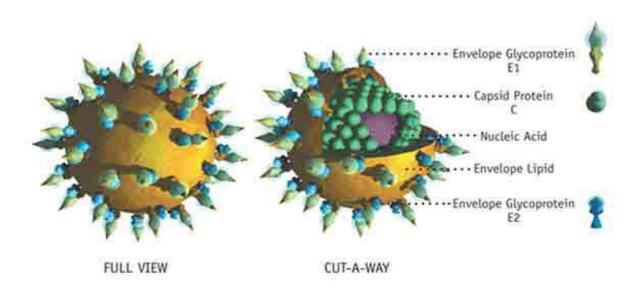
La majorité des patients développe une infection chronique [11] avec un pourcentage de passage à la chronicité entre 76 et 86%. Des taux plus faibles compris entre 55 et 70% sont rapportés chez des enfants infectés par des transfusions ou des produits sanguins, ainsi que chez des jeunes femmes infectées par immunoglobulines anti-D, ou en cas d'infection diagnostiquée au stade aigu.

Les facteurs les plus souvent associés au passage à la chronicité sont l'âge au moment de l'infection, le statut immunitaire vis-à-vis de l'infection par le VIH, ou la transplantation d'un organe infecté par le VHC. L'importance de l'inoculum viral initial ou le mode de transmission ne semble pas avoir d'importance en ce qui concerne le passage vers la chronicité, ni en ce qui concerne la sévérité de l'atteinte hépatique chronique. Le rôle du sexe reste discuté. Des facteurs génétiques sont par contre clairement identifiés : le polymorphisme du gène de l'interleukine 28B (codant pour l'interféron lambda) est associé à une clairance spontanée plus fréquente du VHC. [12]

Une guérison spontanée survient parfois. Environ 80 % des patients infectés par le HCV développent une hépatite C chronique. Après 20 ans d'évolution, une cirrhose apparaît chez plus de 20 % des malades, et un cancer du foie chez environ 1 % à 5 %.

Cette infection se transmet surtout par voie sanguine. Les contaminations par voie sexuelle ou de la mère à l'enfant sont très rares. Les co-infections avec le virus de l'hépatite B ou le HIV sont fréquentes. Elles diminuent l'espérance de vie. La co-infection par les virus de l'hépatite C et de l'hépatite B accroît le risque de cancer du foie.

## 4) Descriptif de l'agent pathogène :

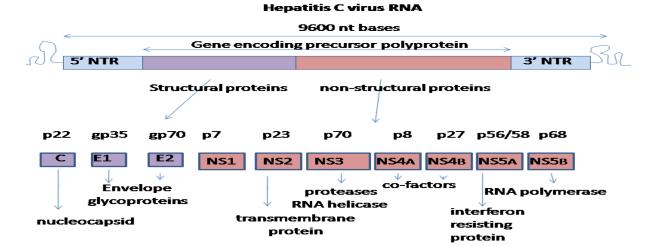


Le virus de l'hépatite C est un virus enveloppé à ARN simple brin de la famille des Flaviviridae, genre hepacivirus. Il existe 6 génotypes majeurs nommés de 1 à 6.

Le virus de l'hépatite C est composé de 3 parties :

- une enveloppe sur laquelle coexistent 2 types de glycoprotéines, E1 et E2, qui permet au virus de se fixer sur l'hépatocyte.
- une coque constituée de protéines (constituant une capside protéique).
- le génome du virus composé d'un ARN simple brin long de 9600 nucléotides qui code pour une polyprotéine unique d'environ 3000 acides aminés.

#### Le génome du VHC se compose de trois parties :



- La région 5' non codante, qui est constituée de 341 à 344 nucléotides. Cette région est similaire à 90 % pour les souches de VHC entre elles. Cette région permet la fixation de la sous-unité 40S du ribosome au niveau de l'IRES (Internal Ribosome Entry Site) afin de permettre l'initiation de la traduction. Cette région porte également le signal d'encapsidation nécessaire à la formation de la nucléocapside.
- L'ORF (Open Reading Frame) ou phase de lecture ouverte est de taille variable avec environ 9000 nucléotides. Elle code pour une polyprotéine qui est clivée en dix protéines, en suivant la séquence suivante NH2-Capside-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH.

Deux types de protéines sont alors produites, les protéines structurales et les protéines non structurales.

Les protéines structurales comportent la capside et les deux glycoprotéines d'enveloppe (E1 et E2). On trouve ensuite une viroporine la protéine p7 dont le statut est indéfini.

Les protéines non structurales qui assurent les fonctions enzymatiques utiles au cycle viral. On trouve alors NS2 qui est une protéine attachée à la membrane cellulaire NS3. Cette protéine NS3 est une protéase virale. C'est elle qui est la cible des nouveaux traitements par inhibiteurs de protéase comme le télaprévir et le bocéprévir (avec le cofacteur NS4A). NS4A est une protéine trans-membranaire cofacteur de NS3. NS4B est une protéine trans-membranaire responsable du réseau

- membranaire. La région comporte également NS5A une phosphoprotéine virale, et la polymérase virale NS5B.
- La région 3' non codante présente une longueur variable de 200 à 235 nucléotides.
   Elle est constituée d'une région non traduite directement en aval de la protéine
   NS5B, d'une région polyuridylée puis de la région X comprenant 98 nucléotides et qui est hautement conservée.

# 5) Les anciens traitements et les modifications apportées par l'arrivée des inhibiteurs de protéase [13]

Il a été estime qu'au cours de l'année 2010, 5100 malades ont reçu une bithérapie interféron pégylé (Peg-IFN) + ribavirine, dont 3200 malades naïfs de traitement et 1900 malades en échec d'un traitement antérieur [14]. On estime que le nombre de malades à traiter à partir de 2012 sera multiplié par 3 en raison de la disponibilité de deux inhibiteurs de protéase spécifiques du VHC.

Une modélisation a été réalisée et estime qu'entre 2012 et 2021 la mortalité liée au VHC devrait diminuer de 19% et l'incidence de la cirrhose devrait diminuer de 26% [15]. Ces nouvelles molécules modifient profondément la prise en charge des malades atteints d'hépatite C de génotype 1.

## La bithérapie constituait le traitement de référence de l'hépatite C avant l'arrivée des inhibiteurs de protéase

La conférence de consensus française « Hépatite C: diagnostic et traitement » de 2002 recommandait de ne pas traiter par bithérapie pégylée les patients de génotype 1 ayant une hépatite minime (≤ A1F1 selon la classification METAVIR) en raison d'un rapport bénéfice/risque insuffisant dans cette population [16]. Les recommandations suivantes de

l'EASL (European Association for the Study of the Liver) en 2011 suggèrent d'envisager cette bithérapie chez tous les patients naïfs, quelle que soit la sévérité de l'atteinte hépatique, avec une discussion au cas par cas pour les patients ayant une atteinte hépatique minime [17]. Avec l'introduction récente de la trithérapie, les bénéfices et les risques sont modifiés chez les patients ayant une hépatite minime en raison d'une part d'une amélioration de l'efficacité thérapeutique, et d'autre part de la possibilité de nouveaux effets secondaires, du risque de survenue de variants viraux résistants en cas de non réponse, et du surcoût lié aux inhibiteurs de protéase. L'indication de la trithérapie chez les patients ayant une fibrose minime doit prendre en compte à la fois les facteurs de risque de progression de la fibrose [18] et les facteurs prédictifs de bonne réponse à la bithérapie pégylée [19].

L'étude Hepatys montre que le taux de RVS (réponse virologique soutenue : indétectabilité de l'ARN viral à 24 semaines de la fin du traitement) chez les malades de génotype 1 est directement lié au stade la fibrose. Plus la fibrose est avancée et plus le taux de RVS chute. Le taux de RVS était de 69% chez les malades avec fibrose F0, 44% chez les malades F1-F2, et 31% chez les malades F3-F4 [20]. De plus, il a été démontré que pour les malades ayant une fibrose modérée à sévère (F2-F4), l'éradication du VHC était associée à une diminution du risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire [21] [22]. Comme pour la bithérapie, la trithérapie est jusqu'à présent contre-indiquée en cas de cirrhose décompensée.

Chez les patients symptomatiques avec cryoglobulinémie, il a été montré que l'éradication du VHC diminuait la sévérité des symptômes [23]. Il est donc logique de proposer une trithérapie dans ces populations, malgré l'absence d'études spécifiques.

### a) Traitement par bithérapie :

Les facteurs prédictifs de réponse à la bithérapie sont bien identifiés chez les malades infectés par le génotype 1. Il s'agit essentiellement de l'absence de fibrose sévère, de l'âge (< 40 ans), du niveau de la charge virale (< 600 000 UI/ml) et de l'absence d'insulinorésistance [19]. Les polymorphismes nucléotidiques situés sur le chromosome 19

en amont du gène de l'IL28B ont été identifiés comme étant très fortement associés à la réponse virologique soutenue (RVS) [12]. Les homozygotes CC d'origine caucasienne sans fibrose sévère ont un pourcentage de RVS beaucoup plus élevé (86%) par rapport aux génotypes TT et CT (36 et 43% respectivement) [24]. De plus, près de 80% des malades ayant une RVR (réponse virologique rapide : indétectabilité de l'ARN du VHC après 4 semaines de traitement) sont de génotype CC [24]. En cas de RVR, indépendamment du génotype IL28B, les chances de RVS sont supérieures à 90%. En l'absence de RVR, la RVS est obtenue chez 60% des malades CC.

Il est donc possible en utilisant le statut IL28B et la RVR, d'identifier un groupe de malades pour lesquels une bithérapie par Peg-IFN et ribavirine de 48 semaines entraîne une RVS dans 90% des cas, et chez qui la trithérapie n'augmente probablement pas les chances de RVS. L'unique avantage de la trithérapie est de permettre de raccourcir la durée du traitement à 24 ou 28 semaines, ce qui est la durée de traitement préconisée en cas de eRVR (réponse virologique rapide « étendue » : virémie devenue non détectable après 4 semaines de trithérapie et le restant jusqu' à la semaine 12 pour le télaprévir, et la semaine 24 pour le bocéprévir). Il n'existe pas de données évaluant l'efficacité d'une bithérapie de 24 semaines chez les tous les malades CC ayant une RVR. En effet seuls quelques résultats existent pour les sous groupe de malades ayant une charge virale initiale basse (<400 000 UI/mL) et ces résultats montrent une efficacité de la bithérapie à 24 semaines.

#### Modalités de la bithérapie :

Le traitement par bithérapie repose sur l'association de l'interféron pégylé alpha-2a à la dose de 180 ug/semaine ou alpha-2b à la dose de 1,5 ug/kg/semaine et de la ribavirine à la dose de 800 à 1400 mg/j adaptée au poids. La durée du traitement est le plus souvent de 48 semaines, mais elle peut être adaptée en fonction de la RVR (réponse virologique rapide) après 4 semaines de traitement.

Chez les patients naïfs de traitement de génotype 1, 4, 5 et 6, la durée du traitement peut être :

- 24 semaines chez les patients ayant à la fois une charge virale initiale basse (<400 000 UI/mL), une réponse virologique rapide (ARN-VHC indétectable après 4 semaines de traitement) et pas de lésion de fibrose sévère. La réponse virologique soutenue (ARN du VHC indétectable à 24 semaines de l'arrêt du traitement) est alors de 89% pour les patients de génotype 1. [25] [26]</p>
- 48 semaines chez les patients ayant, soit une réponse virologique rapide complète avec une charge virale initialement élevée (>400 000 UI/mL), soit une réponse virologique précoce complète (ARN-VHC indétectable après 12 semaines de traitement). La réponse virologique soutenue est comprise entre 67 et 76% chez les patients de génotype 1. [19]
- 72 semaines chez les patients ayant une réponse virologique précoce partielle (ARN-VHC ayant chuté de 2 log UI mais toujours détectable après 12 semaines de traitement) et ayant un ARN-VHC indétectable après 24 semaines de traitement. [27] [28] La réponse virologique soutenue est alors comprise entre 48 et 59% chez les patients de génotype 1. [27] [29]

Chez les patients naïfs de traitement de génotype 2 et 3, la durée du traitement peut être :

- 24 semaines chez les patients ayant une réponse virologique rapide. La réponse virologique soutenue est alors de 85%. [30]
- au moins 48 semaines chez les patients n'ayant pas de réponse virologique rapide mais ayant une réponse virologique précoce complète, car la réponse virologique soutenue n'est que de 49% avec un traitement de 24 semaines. [30]

Chez les patients en échec thérapeutique après un premier traitement par bithérapie, un nouveau traitement de 48 semaines permettait d'obtenir :

 pour les génotypes 1, une réponse virologique soutenue chez 19 à 32% des patients rechuteurs (d'où la nécessité de trouver des nouveaux traitements en cas de rechute) et 4 à 6% des patients non répondeurs (baisse de moins de 2 log UI/mL de l'ARN-VHC après 24 semaines de traitement). [31] chez les patients de génotype 2 ou 3, une réponse virologique soutenue chez 46 à 65
 % des patients rechuteurs et 18 à 56% chez les patients non répondeurs. [31]

La réponse virologique précoce est un excellent facteur prédictif de réponse. En effet, 49% des patients ayant une réponse virologique précoce auront une réponse virologique soutenue alors que seuls 4% de ceux qui n'ont pas obtenu une réponse virologique précoce auront une réponse virologique soutenue. [31]

## Effets secondaires de la bithérapie (que l'on retrouvera lors de l'ajout des inhibiteurs de protéase) :

Les effets secondaires de l'interféron pégylé et de la ribavirine sont nombreux et retentissent sur la qualité de vie des patients. [32] Ces effets secondaires doivent être prévenus afin d'empêcher une diminution des doses et de la durée du traitement qui seraient préjudiciables pour l'obtention da la réponse virologique prolongée (notamment la diminution de ribavirine pendant les 3 premiers mois du traitement). [33]

Le but est d'obtenir une observance supérieure ou égale à 80 % que ce soit pour les doses de ribavirine, les doses d'interféron pégylé et la durée du traitement. En effet chez les patients de génotype 1 lorsqu'on passe à moins de 80% pour l'un de ces 3 paramètres, la réponse virologique prolongée chute de 63% à seulement 34%. [34]

L'anémie est une complication de la ribavirine et pour une moindre part de l'interféron pégylé. Celle ci est aussi un critère associé à une meilleure réponse virologique prolongée ; sa correction, surtout dans les huit premières semaines de traitement, permet d'améliorer la réponse virologique prolongée. [19]

#### Les principaux effets secondaires de la ribavirine sont :

- anémie hémolytique
- tératogénicité entrainant la nécessité d'une contraception efficace des deux
   partenaires au cours du traitement. Le dosage des βHCG mensuel est recommandé
- symptômes allergiques cutanés (prurit, rash) et pulmonaires (toux, dyspnée)
- hyperuricémie pour laquelle le dosage trimestriel de la créatininémie et de l'uricémie est recommandé
- symptômes digestifs avec nausées, vomissements

#### Les principaux effets secondaires de l'interféron pégylé sont :

- syndrome pseudo-grippal avec asthénie, maux de tête, fièvre, frissons et arthralgies.
   La prise de paracétamol concomitante à l'injection est conseillée
- perturbations de l'humeur avec irritabilité, anxiété, nervosité, insomnie et dépression. Il est alors possible d'introduire un traitement anti dépresseur sans arrêter l'interféron.
- troubles digestifs avec nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales et diarrhées
- manifestations cutanées comprenant une alopécie modérée, sécheresse cutanée,
   érythème et prurit
- désordres pulmonaires avec dyspnée, infiltrats pulmonaires et pneumopathie
- atteinte des trois lignées de la moelle osseuse : neutropénie, anémie et thrombopénie
- réaction au site d'injection
- désordres endocriniens comprenant une hypo ou hyperthyroïdie, une hypo ou hyperglycémie et une hypertriglycéridémie. Un dosage éventuel de la TSH, de la glycémie ou un bilan lipidique s'impose en cas de signes évocateurs de dysfonctionnements
- troubles cardio-vasculaires avec apparition d'une hypertension, d'arythmie supra ventriculaire, d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus du myocarde. Un ECG est conseillé en début de traitement ainsi que la poursuite d'une surveillance cardiologique

- colite ulcérée hémorragique, pancréatite qui dans les deux cas nécessitent un arrêt de l'interféron le temps que les symptômes régressent
- désordres auto-immuns avec thyroïdite, thrombopénie, arthrite rhumatoïde,
   néphrite interstitielle, lupus érythémateux disséminé, psoriasis, dyspnée, infiltrats
   pulmonaires, pneumonie. L'apparition de l'un de ses désordres nécessite un suivi rigoureux
- désordres ophtalmologiques avec hémorragies rétiniennes, flou visuel, occlusion de l'artère ou de la veine rétinienne, névrite optique et oedeme papillaire. Il est nécessaire pour tous les patients diabétiques ou hypertendus d'avoir un examen ophtalmologique avant l'instauration du traitement
- décompensation hépatique nécessitant l'arrêt de l'interféron

## b) L'apport de la nouvelle génération d'inhibiteurs de la protéase dans le traitement de l'hépatite C

Le télaprévir et le bocéprévir sont deux inhibiteurs puissants de la sérine protéase NS3 4A du VHC de génotype 1. Les essais de phase II (consistant à déterminer la dose optimale du médicament chez des malades volontaires et de déterminer les effets secondaires) ont prouvé l'efficacité de ces molécules en association à la bithérapie Peg-IFN + ribavirine chez les malades naïfs de génotype 1, avec des taux de RVS de l'ordre de 60 à 70% [35] [36]. Les résultats des études de phase III (consistant à comparer l'efficacité de la trithérapie vis à vis de la bithérapie) sont maintenant disponibles.

Efficacité du traitement par trithérapie chez les patients naïfs de traitement :

L'étude SPRINT-2 a évalué l'efficacité de la trithérapie bocéprévir + Peg-IFN2b + ribavirine [37]. L'étude a inclus 1089 malades qui ont été randomisés en 3 groupes :

- 1) PR: bithérapie pégylée 48 semaines
- 2) BOC-PR48 : phase initiale de bithérapie de 4 semaines suivie de 44 semaines de trithérapie
- 3) BOC-PR-RGT: phase initiale de bithérapie de 4 semaines suivi d'une trithérapie de durée variable selon la réponse. Les malades ayant une eRVR entre S8 et S24 (charge virale indétectable entre S8 et S24) recevaient 24 semaines de trithérapie, alors que les malades sans eRVR recevaient 24 semaines de trithérapie suivie de 20 semaines de bithérapie.

Une fibrose sévère (F3F4) était présente chez 9% des malades. Une **RVS** était observée plus fréquemment dans les bras BOC-PR48 (**66%**) et BOC-PR-RGT (**63%**) que dans le bras PR (38%).

L'étude ADVANCE a évalué l'efficacité de la trithérapie télaprévir + Peg-IFN2a + ribavirine [38]. L'étude a inclus 1088 malades qui ont été randomisés en 3 groupes :

- 1) PR: bithérapie pégylée de 48 semaines
- 2) TVR12-PR: 12 semaines de trithérapie télaprévir suivi de 36 semaines de bithérapie
- 3) TVR8-PR: 8 semaines de trithérapie suivi de 40 semaines de PR [38].

En cas d'eRVR (charge virale indétectable entre S4 et S12), la durée du traitement était raccourcie à 24 semaines dans les deux bras trithérapie. Le pourcentage de malades ayant une fibrose sévère était de 20%. Les pourcentages de RVS étaient significativement plus élevés dans les bras TVR12-PR (75%) et TVR8PR (69%) que dans le bras PR48 (44%).

Au total, les études de phase III (ADVANCE et SPRINT-2) démontrent la supériorité des trithérapies télaprévir et bocéprévir, avec un gain thérapeutique de 30% par rapport à la bithérapie, et la possibilité de diminuer la durée de traitement à 24 semaines chez près de la moitié des malades.

Facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie :

Dans l'étude ADVANCE (télaprévir) [38], en analyse uni variée, **l'âge < 40 ans, le sexe féminin, l'absence de fibrose sévère, un index de masse corporelle < 25 kg/m² et une infection par le génotype 1b versus 1a** étaient plus fréquemment associés à la RVS. Le pourcentage de RVS était plus important chez les malades F0-F2 que chez les malades F3-F4 (78% contre 62% dans le bras TRV12PR). Seuls 44% des participants à cette étude ont bénéficié d'une détermination du gène de l'IL28B, les pourcentages de RVS étaient respectivement de 90% chez les malades **CC**, 71% chez les CT et 73% chez les TT. [39]. Le gain thérapeutique entre bi et trithérapie était plus élevé chez les malades CT et TT que chez les malades CC (différence de RVS: 50% versus 26%).

Dans l'étude SPRINT-2 (bocéprévir) [36], les facteurs prédictifs de RVS étaient en analyse multi variée **l'origine ethnique**, la charge virale, l'âge, l'absence de cirrhose et la prise de statine. La RVS était ainsi plus fréquente en l'absence qu'en présence d'une fibrose F3F4 (67% versus 52% dans le bras BOCPR48). L'IL28B était également un facteur prédictif indépendant de réponse [40]. Les pourcentages de RVS étaient de 80% chez les malades CC, 71% chez les CT et 59% chez les TT.

En comparaison à la bithérapie, un gain thérapeutique était observé uniquement chez les malades CT (41%) et TT (32%), mais pas chez les malades CC (RVS: 78% versus 80%).

Au total, les facteurs prédictifs de réponse sont les mêmes en trithérapie qu'en bithérapie mais leur poids paraît plus faible. Même en présence de facteurs de mauvaise réponse au traitement (IL28B non CC, fibrose F3F4) les chances de succès sont supérieures à 50% en trithérapie, avec un bénéfice maximal en comparaison à la bithérapie.

En cas de facteurs de bonne réponse (IL28B CC et fibrose < F3) le bénéfice apporté par la trithérapie paraît plus faible (télaprévir) ou absent (bocéprévir).

Efficacité de la trithérapie chez les malades en échec de traitement antérieur :

Chez les malades de génotype 1 en échec thérapeutique après bithérapie Peg-IFN + ribavirine, un retraitement par bithérapie Peg-IFN + ribavirine entraîne un taux de RVS de 23 % chez les rechuteurs et de 6 % chez les non répondeurs [31]. Il n'y a qu'un bénéfice modeste d'augmenter les doses de Peg-IFN et/ou de ribavirine ainsi que la durée du traitement. Dans l'étude de phase II PROVE 3 utilisant le télaprévir en association avec une bithérapie pégylée chez des malades en échec thérapeutique, le taux de RVS dans les bras trithérapie était de l'ordre de 50% [41].

Dans l'étude **REALIZE** (télaprévir) [42], ont été randomisés 650 malades rechuteurs, répondeurs partiels ou répondeurs nuls à un traitement précédent dans 3 groupes :

- un groupe contrôle traité par bithérapie pendant 48 semaines
- un groupe comprenant 12 semaines de trithérapie avec le télaprévir suivie de 36
   semaines de bithérapie
- un groupe comprenant 4 semaines de phase initiale de bithérapie, suivies de 12
   semaines de trithérapie avec le télaprévir, suivies de 32 semaines de bithérapie [42].

La durée totale du traitement était de 48 semaines dans tous les bras. Près de la moitié des malades avaient une fibrose sévère (F3-F4). La trithérapie était significativement plus efficace que la bithérapie avec des **taux de RVS de 66 %** avec la phase de phase initiale de bithérapie, de 64 % sans phase de phase initiale de bithérapie, et de 17 % dans le bras de bithérapie.

Dans l'étude **RESPOND-2 (bocéprévir)** [43], ont été randomisés 403 malades rechuteurs ou répondeurs partiels à un précédent traitement dans 3 groupes :

- un groupe contrôle comprenant 48 semaines de bithérapie
- un groupe comprenant une phase de phase initiale de bithérapie de 4 semaines
   suivie de 44 semaines de trithérapie avec le bocéprévir
- un groupe dit de traitement guidé par la réponse dont la durée était variable selon la réponse virologique précoce [43]. Dans ce troisième bras, le traitement était

interrompu à S36 si une eRVR était obtenue. En l'absence d'eRVR, la bocéprévir était interrompu à S36 et la bithérapie poursuivie jusqu'à S48.

La trithérapie était significativement plus efficace que la bithérapie, avec des **taux de RVS de 66%** (BOC-PR48) et 59% (BOC-PR-RGT) versus 21% chez les malades du groupe contrôle.

Facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie :

Dans les deux études REALIZE [42] et RESPOND-2 [43], le profil de réponse antérieur était le facteur prédictif le plus puissant.

Dans l'étude REALIZE [42], les pourcentages de RVS étaient selon les bras de trithérapie (respectivement avec et sans phase initiale de bithérapie) de 83% et 88% chez les rechuteurs, de 54% et 59% chez les répondeurs partiels, et de 33% et 29% chez les répondeurs nuls.

Dans l'étude RESPOND-2 [43], les pourcentages de RVS étaient respectivement dans les bras BOC-PR48 et BOC-PR-RGT de 75% et 69% chez les rechuteurs, et de 52% et 40% chez les répondeurs partiels. Les malades répondeurs nuls étaient exclus de cette étude.

Le stade de fibrose était le deuxième facteur indépendamment associé à la RVS.

Dans l'étude REALIZE [42], les résultats globaux en termes de RVS dans les bras trithérapie étaient de 74% chez les malades F0F2, 66% en cas de fibrose F3 et 47% en cas de cirrhose. Chez les malades rechuteurs, le stade de fibrose n'avait pas d'impact sur la RVS (F0F2 : 86%, F3 : 85%, F4 : 84%). En revanche, le poids de la fibrose sur la RVS était majeur chez les répondeurs partiels (F0F2 : 72%, F3 : 56%, F4 : 34%) et chez les répondeurs nuls (F0F2 : 41%, F3 : 39%, F4 : 14%).

Dans l'étude RESPOND-2 [43], la fibrose avait également un impact majeur sur la RVS qui variait dans les bras trithérapie entre 66% et 68 % chez les malades ayant des lésions de fibrose F0-F2 versus 44% à 68 % chez ceux ayant des lésions de fibrose F3-4 [44]. L'analyse multi variée de l'étude REALIZE [42] récemment présentée a identifié en plus du profil de

réponse antérieur et de la fibrose d'autres facteurs prédictifs indépendant de réponse incluant *un niveau élevé de LDL cholestérol, le génotype 1b (versus 1a), une charge virale basse et des transaminases basses au début du traitement* [45]. En revanche, le polymorphisme de l'IL28B n'avait dans les deux études aucun impact significatif sur la RVS [40] [46].

Au total, le profil de réponse antérieur est le principal facteur prédictif de réponse à la trithérapie. Même en cas de réponse virologique nulle antérieure, les résultats qui ont été mieux évalués avec le télaprévir qu'avec le bocéprévir sont de l'ordre de 30% de RVS. Chez ces malades l'efficacité des trithérapies doit soigneusement être mise en balance avec le pronostic de la maladie hépatique à moyen terme (les chances de RVS étant toutefois inversement corrélées à la sévérité de la fibrose), les effets secondaires des trithérapies, le coût économique et la possibilité d'avoir à moyen terme des associations d'antiviraux directs permettant d'obtenir de meilleurs résultats et peut-être un traitement plus court et mieux toléré. Ils devraient être inclus dans des essais thérapeutiques.

Évaluation de la résistance aux inhibiteurs de protéase et pronostic sur les futures générations d'inhibiteurs de protéase :

La résistance aux inhibiteurs de protéase de première génération est conférée par un nombre relativement important de substitutions d'aminoacides. Ces substitutions confèrent une résistance croisée à tous les inhibiteurs de protéase de première génération. Certaines de ces mutations, en particulier celles obtenues avec le sous-type viral 1a pourront être croisées avec les anti protéases de deuxième génération. Les substitutions d'aminoacides conférant la résistance aux inhibiteurs de protéase préexistent sous la forme de populations virales très minoritaires chez tous les malades naïfs de traitement. L'administration d'un inhibiteur de protéase sélectionne les variants viraux porteurs de substitutions de résistance préexistants qui croissent de façon exponentielle jusqu'à devenirs majoritaires si le traitement est poursuivi.

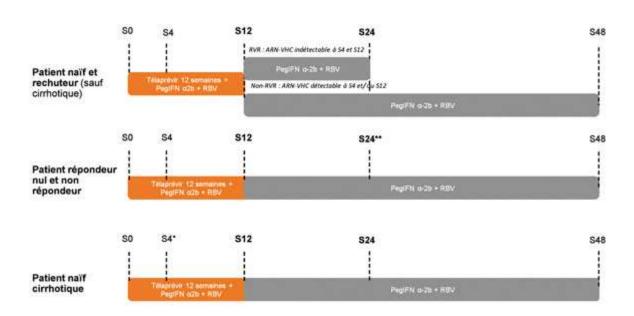
L'échec thérapeutique à une trithérapie incluant une anti protéase est essentiellement lié à une réponse insuffisante à l'IFN et à la ribavirine. La croissance des populations virales résistantes à l'inhibiteur de protéase en est la conséquence et non la cause. Dans les essais de phase III, environ la moitié des malades en échec thérapeutique avaient des populations virales dominantes résistantes au télaprévir ou au bocéprévir au moment de l'échappement ou de la rechute. La décroissance des populations virales résistantes au télaprévir ou au bocéprévir commence dès l'arrêt de l'administration de l'inhibiteur de protéase. Elle est lente et aboutit, après plusieurs mois à plusieurs années, à leur remplacement par une population virale majoritaire sensible aux inhibiteurs de protéase, rétablissant une situation voisine de celle observée avant traitement (populations virales résistantes minoritaires). L'impact à long terme de la résistance n'est pas connu. Aujourd'hui la sensibilité des tests de détection des mutations de résistance tels que le séquençage est insuffisante. Avec ces tests, l'absence de détection de mutants ne signifie pas l'absence de résistance. Des techniques plus sensibles de détection telles que le pyroséquençage sont encore du domaine de la recherche.

#### Conduite pratique du traitement par trithérapie :

La conduite pratique d'un traitement par télaprévir ou bocéprévir doit tenir compte des facteurs prédictifs de réponse (en particulier le stade de fibrose qui doit donc être évalué), du caractère naïf ou non du malade à traiter, et des cinétiques virales sous traitement. La figure 4 montre le schéma thérapeutique recommandé par l'AMM en ce qui concerne le télaprévir et la figure 5 en ce qui concerne le bocéprévir, qui diffèrent en partie de ceux utilisés dans les essais de phase III.

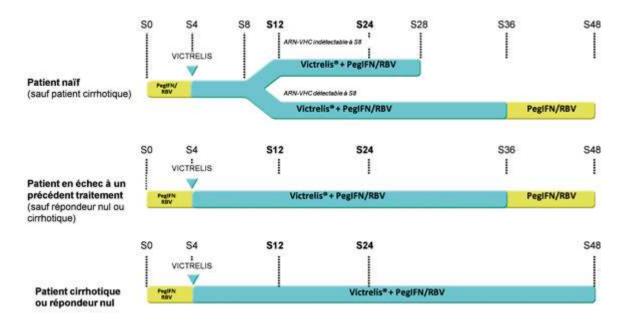
Pour le télaprévir, la durée recommandée de traitement est de 12 semaines de trithérapie suivies de 32 semaines de bithérapie (il s'agit de ce schéma qui a été utilisé au cours de notre étude pour déterminer le coût global et de la prise en charge des effets secondaires de la trithérapie). Chez les malades naïfs mais également rechuteurs et en l'absence de cirrhose, la durée de traitement peut être raccourcie à 24 semaines (12 semaines de trithérapie suivies de 12 semaines de bithérapie) si une eRVR est obtenue.

Figure 4:



Pour le bocéprévir (figure 5), le schéma de référence est un traitement de 48 semaines qui associe 4 semaines de bithérapie (PIB), suivies de 32 semaines de trithérapie, suivies de 12 semaines de bithérapie (il s'agit de ce schéma qui a été utilisé au cours de notre étude pour déterminer le coût global et de la prise en charge des effets secondaires de la trithérapie). Chez les malades naïfs, la durée du traitement peut-être raccourcie à 28 semaines en cas de eRVR. En revanche, en cas de cirrhose ou d'antécédent de réponse virologique nulle à la bithérapie la durée du traitement doit être de 48 semaines, associant 4 semaines de bithérapie (PIB) et 44 semaines de trithérapie.

Figure 5:



#### Effets secondaires de la trithérapie :

La trithérapie avec le bocéprévir ou le télaprévir augmente le risque d'anémie d'environ 20 % par rapport à la bithérapie pégylée [36] [37]. La fréquence de l'anémie, définie par une hémoglobine < 10 g/dl, est d'environ 50 % avec la trithérapie avec le bocéprévir et de 40 % avec la trithérapie avec le télaprévir. Les arrêts de traitement dus à une anémie sont néanmoins rares. Dans les études avec le bocéprévir l'utilisation de l'érythropoïétine (EPO) était recommandée, et effectivement administrée chez 43 % des malades. En revanche dans les études avec le télaprévir, l'utilisation de l'EPO était interdite. Les analyses rétrospectives des études de phase III du bocéprévir et du télaprévir montrent que la diminution de dose de ribavirine ne semble pas avoir d'impact négatif sur la RVS [47] [48]. De plus, l'utilisation d'EPO ne paraît pas avoir d'impact positif sur la RVS. Ces premières analyses doivent être pondérées par les résultats des études rétrospectives de grande série de malades ayant été traités par une bithérapie Peg-IFN et ribavirine. Ces études montrent que la diminution de la dose de ribavirine a un impact négatif sur la RVS uniquement quand la dose cumulée est

inférieure à 60 % de la dose prévue. Si la diminution de dose survient au moment où l'ARN du VHC est indétectable, l'impact sur la RVS semble être moindre [33]. L'utilisation de l'EPO permet de maintenir plus souvent la pleine dose de ribavirine et améliore la qualité de vie [49]. Dans une analyse post hoc d'une étude contrôlée ayant inclus plus de 3000 malades, il a été montré que les patients développant une anémie en cours de bithérapie ont un taux de RVS supérieur par rapport aux malades ne développant pas d'anémie [50]. Dans cette étude, l'EPO augmentait les chances de RVS uniquement lorsqu'elle était prescrite dans les 8 premières semaines donc probablement au moment où l'ARN du VHC était encore détectable. Après la 8ème semaine de traitement, l'EPO n'avait aucun impact positif sur la RVS. En extrapolant à la trithérapie, il paraît nécessaire de maintenir la pleine dose de ribavirine jusqu'à négativation de l'ARN du VHC.

Si l'anémie survient alors que l'ARN du VHC est indétectable, la dose de ribavirine peut être diminuée par paliers de 200 mg. L'intérêt de l'EPO doit être évalué au cas par cas en fonction des signes cliniques, de la tolérance de l'anémie et des comorbidités. Dans tous les cas, la dose initiale d'anti protéase doit être maintenue.

#### Effets secondaires cutanés

Le traitement par le télaprévir utilisé en trithérapie est associé dans 54% des cas à la survenue de manifestations cutanées. Dans plus de 90% des cas, il s'agit de la dermatite eczématiforme déjà connue avec l'utilisation de l'interféron et la ribavirine, bien que celle ci soit plus fréquente et plus intense dans son expression clinique avec l'utilisation de télaprévir. Elle survient au cours du premier mois de traitement dans plus de 50% des cas. L'érythème et la xérose sont souvent diffus. Les lésions vésiculeuses eczématiformes mal limitées sont associées à des lésions de prurigo et à de multiples excoriations. Le cou, les creux axillaires sont particulièrement atteints. Il existe une classification qui comporte 3 grades :

- grade 1 (localisé) : la surface corporelle atteinte n'excède pas 30%. Il s'agit de 90% des cas de dermatite eczématiforme.

- grade 2 (diffuse atteignant moins de 50% de la surface cutanée).
- grade 3 (atteinte diffuse atteignant plus de 50% de la surface cutanée). Cette atteinte concerne moins de 10% des cas. Il est également inclus dans le grade 3 les lésions de dermatite eczématiforme ne dépassant pas 50% de la surface cutanée mais associés à la présence d'autres manifestations cutanées hétérogènes : vésicules, décollements cutanés ou muqueux, pustules, purpura, ulcérations muqueuses qui doivent faire suspecter un SJS ou un DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) qui survient en général plus tardivement après la 6e semaine de traitement. A ce jour, 3000 malades ont reçu du télaprévir dans le cadre des essais cliniques : 11 cas de DRESS et 3 cas de SJS ont été rapportés, dont un avec délai chronologique d'imputabilité peu compatible.

Le traitement par télaprévir peut être maintenu en présence d'une dermatite eczématiforme localisée avec ou sans prurit de grade1. L'avis du dermatologue n'est pas indispensable. Le traitement par télaprévir peut être maintenu en présence d'une dermatite eczématiforme de grade 2 après avis du dermatologue qui assure un suivi régulier. L'extension de l'éruption ou l'apparition d'autres signes cutanés ou généraux doit faire arrêter le télaprévir. L'absence d'amélioration après une semaine doit faire arrêter la ribavirine. Le traitement par télaprévir est arrêté définitivement en présence d'une éruption de grade 3. L'absence d'amélioration après une semaine doit faire arrêter la ribavirine. La suspicion de SJS ou de DRESS doit faire arrêter définitivement tous les traitements et faire immédiatement hospitaliser le patient.

De nombreuses études s'intéressent déjà à l'efficacité du traitement incluant un inhibiteur de protéase de première génération.

Dans cette étude nous avons voulu déterminer le coût réel de ce traitement qui après recherche bibliographique n'a jamais été étudié directement.

Des études existent mais sont uniquement des études extrapolant à partir des bases de données issues de l'étude REALIZE et RESPOND-2, le coût du traitement et de la prise en charge des effets secondaires. Mais il n'a jamais été réalisé d'étude précise au cas par cas du coût du traitement et de sa prise en charge.

Nous avons donc essayé de répondre à la problématique suivante dans cette étude rétrospective incluant l'ensemble des patients ayant béneficié de l'ATU de cohorte du bocéprévir et du télaprévir mis en place au centre hospitalier Haut-Lévèque de Bordeaux :

Quel est le coût réel de la trithérapie incluant un inhibiteur de protéase de première génération ?

### **METHODE**

## 1) Méthode de sélection des patients

Nous avons admis pour ce travail la totalité des patients ayant été inclus dans le cadre de l'ATU des inhibiteurs de protéase à l'hôpital Haut-Lévêque entre le 30 novembre 2010 (début réel du traitement en mars 2011) et le 5 mars 2012.

L'étude est une étude prospective observationnelle et analytique avec un recueil des différents paramètres de suivi du traitement réalisé jusqu'à S24 après la fin de la trithérapie dans le but d'inclure l'obtention ou non d'une RVS au traitement.

L'hôpital du Haut-Lévêque est le centre de référence régional de la prise en charge de l'hépatite C et le seul établissement régional durant la durée de l'étude à proposer le traitement par inhibiteur de protéase.

Le centre Haut-Lévêque accueille des patients de la région Aquitaine ainsi que du sud de la région Poitou-Charentes.

Selon le protocole de l'ATU de cohorte, le bocéprévir ou le télaprévir en association avec la bithérapie était indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en cas de maladie hépatique compensée et de cirrhose hépatique documentée (F4) chez les patients adultes rechuteurs ou non répondeurs avec réponse partielle à un traitement préalable par l'interféron alfa (pégylé ou non pégylé) associé à la ribavirine.

Les patients n'ayant pas obtenu de réponse partielle a un précèdent traitement par bithérapie (non répondeurs) ne pouvaient donc pas être inclus dans l'ATU de cohorte. Il n'y avait donc pas de patients non répondeurs à la bithérapie dans notre étude.

Les patients inclus dans le protocole du bocéprévir qui n'ont pas débuté le traitement par bocéprévir à la 4<sup>ème</sup> semaine ont été exclus (si baisse de moins d'un log de la charge virale à S4 ou si anémie).

Dans le cadre de ce protocole d'étude, une éducation thérapeutique était proposée à certains patients suite à une randomisation. La détermination du cout total du traitement et de celui des effets secondaires tentera de mettre en évidence une éventuelle différence statistique du coût entre les deux groupes de patients : d'une part ceux ayant bénéficié d'une éducation thérapeutique et ceux n'en ayant pas bénéficié.

L'ATU concernait le bocéprévir ou le télaprévir en plus de la bithérapie habituelle par interféron et ribavirine. Le nombre de patients inclus pour cette thèse est de 71 en ce qui concerne le télaprévir et de 14 concernant le bocéprévir.

#### a) Modalités de la trithérapie incluant le bocéprévir

Le PUT (Protocole d'Utilisation Thérapeutique) consiste en une trithérapie instaurée après 4 semaines de bithérapie par interféron pégylé alfa et ribavirine.

La posologie recommandée de bocéprévir est de 800 mg par prise, soit 4 gélules, administrées par voie orale trois fois par jour (avec un intervalle recommandé de 7 à 9 heures), avec de la nourriture (soit une dose quotidienne de 12 gélules).

Le traitement par bocéprévir n'est ajouté à la bithérapie qu'à partir du début de la cinquième semaine de traitement. La trithérapie sera poursuivie pendant 44 semaines (soit une durée totale de traitement de 48 semaines).

Si le patient a un ARN-VHC détectable à la 12ème semaine de traitement, il est recommandé d'arrêter les trois médicaments.

#### Mode d'administration:

Le bocéprévir doit être pris par voie orale avec de la nourriture.

Si le patient oublie une dose et qu'il reste moins de 2 heures avant la prise de la prochaine dose, la dose oubliée ne doit pas être administrée.

Si le patient oublie une dose et qu'il reste 2 heures ou plus avant la prise de la prochaine dose, le patient doit prendre la dose oubliée avec de la nourriture et reprendre les horaires de prise habituels.

#### b) Modalités de la trithérapie incluant le télaprévir

Le PUT par le télaprévir consiste en une trithérapie instaurée pendant les 12 premières semaines de trithérapie composée du télaprévir, du interféron pégylé alfa et de la ribavirine suivi de 36 semaines de bithérapie interféron pégylé alfa et ribavirine.

La posologie recommandée de télaprévir est de 2 comprimés de 375 mg toutes les 8 heures (soit 3 prises par jour) ce qui correspond à une dose totale de 6 comprimés par jour soit 2250 mg. Les comprimés doivent être pris avec de la nourriture. Si les prises se font sans prise de nourriture ou sans respecter l'intervalle de temps de 8h entre deux doses cela peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du télaprévir.

### 2) Méthode d'observation

Nous avons eu accès à l'ensemble du dossier papier et du dossier informatique de chaque patient inclus dans l'étude.

Le dossier informatique comprenait l'ensemble des courriers de consultations de suivi ainsi qu'éventuellement l'ensemble des courriers d'hospitalisations et les courriers des autres spécialités médicales (dermatologue, néphrologue, cardiologue et autres) qui ont été amenés à intervenir au niveau du CHU de Bordeaux au cours du traitement. Les résultats des examens biologiques réalisés sur l'enceinte du CHU de Bordeaux étaient également disponibles dans le dossier informatique. Ce suivi a été réalisé dès l'inclusion dans le protocole de l'ATU des 2 inhibiteurs de protéase ainsi qu'au long des 48 semaines de traitement puis 3 mois après l'arrêt du traitement.

Le dossier papier contenait l'ensemble des courriers médicaux échangés entre les spécialistes et le médecin généraliste suivant habituellement le patient. Il comporte également le compte rendu des interventions en lien avec l'éducation thérapeutique.

L'ensemble des patients a été par la suite contacté par téléphone afin de compléter les éléments manquants du dossier et pour évaluer leur ressenti vis-à-vis du traitement reçu ainsi que l'implication de leur médecin généraliste au cours de ce traitement. La question était posée au patient de leur relation et du suivi effectué par leur médecin traitant et son implication. Il était demandé si en cas de problème ils contactaient directement le service de Haut-Lévêque ou passaient auparavant par le médecin traitant.

### 3) Méthode d'évaluation

La détermination du coût total du traitement comporte :

- Le coût médicamenteux de la trithérapie (inhibiteur de protéase plus interféron et ribavirine durant la totalité du traitement)
- Le coût des consultations de suivi et éventuellement des consultations supplémentaires entrant dans le cadre du traitement reçu vis-à-vis de l'hépatite C (consultations dermatologue liées à une éventuelle toxidermie médicamenteuse, consultations chez le médecin généraliste en lien avec un effet secondaire du médicament prescrit)
- Le coût des hospitalisations liées au traitement (en cas de nécessité d'hospitalisation pour transfusion en cas d'anémie sévère liée au traitement, ou pour tout autre effet secondaire lié au traitement)
- Le coût médicamenteux de l'érythropoïétine afin de pallier l'anémie secondaire au traitement
- Le coût médicamenteux lié au recours à des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire afin de pallier une neutropénie

- Le coût lié au transport afin de se rendre en consultation de suivi à l'hôpital Haut-Lévêque durant la durée de l'étude ainsi qu'en cas de consultations supplémentaires par un autre spécialiste pour un éventuel effet secondaire lié au traitement. Les coûts liés au transport pour une hospitalisation sont également incorporés dans l'étude
- Le coût lié aux différentes injections réalisées par une infirmière diplômée d'état à domicile ou en cabinet pour les injections hebdomadaires de ribavirine et éventuellement d'érythropoïétine et de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire
- Le coût lié aux arrêts de travail pour les patients ayant une activité professionnelle durant le traitement

### **RESULTATS**

### 1) Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

85 patients ont été inclus dans notre étude dont 71 patients qui ont bénéficié de la trithérapie par télaprévir et 14 patients qui ont bénéficié de la trithérapie par bocéprévir.

L'âge moyen au moment de l'inclusion dans l'ATU était de 57,4 ans avec un âge médian de 57 ans. Le plus jeune patient était âgé de 34 ans et le plus âgé avait 78 ans au moment du début de la trithérapie.

Ces patients étaient pour 56 d'entre eux des hommes (65,9% de l'effectif) et pour 29 d'entre eux des femmes (34,1% de l'effectif).

Les patients étaient infectés par un génotype 1a pour 43 d'entre eux (50,6% de l'effectif) et par un génotype 1b pour 42 d'entre eux (49,4% de l'effectif).

Leur score de Fibroscan était en moyenne de 18,10. Le score maximum de Fibroscan étant de 48 et le minimum de 3,5.

Le taux d'hémoglobine moyen au moment du début du traitement était de 14,88 g/dL. Le taux le plus élevé était de 17,5 g/dL et le taux le plus bas de 10,2 g/dL.

En ce qui concerne leur activité professionnelle, 60 patients n'avaient pas d'activité professionnelle (70,6% de l'effectif) et 25 patients avaient une activité professionnelle (29,4% de l'effectif).

Patients inclus dans le protocole Bocéprévir/Télaprévir	14(16,5%)	71(83,5%)
Age moyen des patients/Age médian des patients (en années)	57,4	57
Homme/Femme	56(65,9%)	29(34,1%)
Génotype 1a/Génotype 1b	43(50,5%)	42(49,5%)
Niveau moyen d'ARN initial	3.594.135	
Score Fibroscan moyen	8.	18,1
IL28B favorable/défavorable	34(40%)	51(60%)
Taux moyen d'hémoglobine au début du traitement (en g/dL)	1	4,88
Patients ayant une activité professionnelle/ Pas d'activité	25(29,4%)	60(70,6%)
Patients inclus dans le protocole d'éducation thérapeutique/Non inclus	45(52,9%)	40(47,1%)

Résumé des caractéristiques des patients inclus dans le cadre de l'ATU des inhibiteurs de protéase (Bocéprévir et Télaprévir)

La charge virale d'ARN VHC était en moyenne de 3.500.000 copies/mL avec un minimum de 42.000 copies/mL et une charge maximum de 20.000.000 copies/mL.

Un tirage au sort a permis de déterminer si les patients recevraient une éducation thérapeutique ou non. 40 patients (47,1% de l'effectif global de l'étude) n'ont pas reçu d'éducation thérapeutique alors que les 45 autres patients (soit 52,9% de l'effectif) ont bénéficié d'une éducation thérapeutique.

Sur les 14 patients ayant reçu le protocole incluant le bocéprévir, 6 patients (42,8% de ce groupe) n'ont pas reçu d'éducation thérapeutique alors que les 8 autres patients (soit 57,2% de l'effectif) ont bénéficié d'une éducation thérapeutique.

En ce qui concerne les 71 patients ayant reçu le protocole incluant le télaprévir, 34 patients (47,8% de ce groupe) n'ont pas reçu d'éducation thérapeutique alors que les 37 autres patients (soit 52,2% de l'effectif) ont bénéficié d'une éducation thérapeutique.

Au total il y a eu pour la population étudiée ayant été inclus dans l'ATU du télaprévir (71 patients):

- 55 patients ayant effectué la totalité des 48 semaines (dont les 12 semaines initiales de trithérapie) soit 77,4 % des patients dans l'ATU du télaprévir

- 3 Patients ayant reçu les 12 semaines de trithérapie mais ayant dû interrompre le traitement avant la fin des 48 semaines soit 4,2 % des patients dans l'ATU du télaprévir (persistance d'une anémie pour 1 patient, remontée de la charge virale pour 1 patient, syndrome anxio-dépressif majeur pour 1 patient)
- 13 patients ayant stoppé le traitement avant la fin de la trithérapie soit 18,4 % des patients dans l'ATU du télaprévir (remonté virale au cours de la phase de la trithérapie pour 6 patients, apparition d'une encéphalopathie hépatique pour 1 patient, thrombopénie majeure pour 1 patient, impossibilité de se rendre en consultation pour le renouvellement de la trithérapie suite à des intempéries pour 1 patient, perte de poids et asthénie pour 1 patient, syndrome grippal mal supporté pour 3 patients, anémie liée au traitement pour 1 patient)

En ce qui concerne la population incluse dans l'ATU du bocéprévir (14 patients) :

- 8 patients ayant effectué la totalité des 48 semaines de traitement dont les 44
   semaines de trithérapie incluant le bocéprévir soit 57,1 % des patients dans l'ATU du bocéprévir
- 6 patients ont débuté le bocéprévir à S4 mais n'ont pas pu poursuivre la trithérapie jusqu'à S48 soit 42,9 % des patients dans l'ATU du bocéprévir pour les raisons suivantes : malaise et vomissements pour 1 patient, syndrome confusionnel pour 1 patient, décompensation oedemato-ascitique pour 1 patient, échec virologique pour 2 patients, problème infectieux dans les suites d'une discectomie pour 1 patient

### 2) Efficacité de la trithérapie

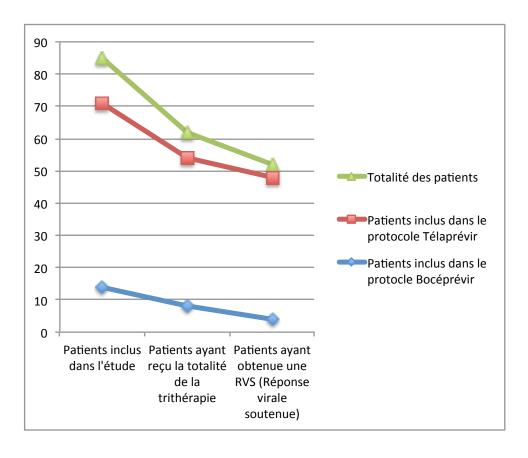
Sur les 85 patients ayant été inclus dans le PTU, 52 patients ont obtenu une RVS (réponse virale soutenue définie par l'indétectabilité de l'ARN viral 24 semaines après la fin du traitement) soit **61,2%** de l'effectif.

Cependant 33 patients n'ont pas obtenu de RVS soit 38,8% de l'effectif.

71 patients ont reçu une trithérapie incluant le télaprévir alors que 14 patients ont reçu une trithérapie incluant le bocéprévir.

En ce qui concerne les patients ayant été inclus dans le protocole du bocéprévir, 8 patients sur les 14 inclus dans l'étude ont reçu la totalité du traitement soit les 44 semaines de trithérapie ainsi que les 4 semaines initiales de bithérapie. Seuls 4 patient ayant reçu la trithérapie incluant le bocéprévir ont obtenu une RVS soit **28,5**% de ces patients.

En ce qui concerne les patients ayant été inclus dans le protocole du télaprévir, 48 patients ont obtenu une RVS soit **67%** de ces patients (pour 71 patients).



### 3) Effets indésirables survenus au cours du traitement

Évaluation de la fréquence des principaux effets secondaires de la trithérapie incluant un inhibiteur de protéase :

 Anémie (définie par un taux d'hémoglobine inférieure à 10 g/dL): survenue chez 50 patients soit 58,8% des patients inclus dans l'ATU. Seuls 46 patients ont reçu de l'EPO (érythropoïétine) soit 54,1% de l'effectif. 4 patients n'ont donc pas eu besoin de recourir à un traitement de leur anémie.

17 patients (20% de l'effectif) ont du être transfusés pour pallier cette anémie avec nécessité pour un patient de l'arrêt du traitement vis à vis du VHC du à une mauvaise tolérance de l'anémie à S4.

La date de survenue de cette anémie a été en moyenne la 12<sup>ème</sup> semaine. La date de survenue la plus rapide de l'anémie a été pour 2 patients à S4 (soit juste avant l'introduction du traitement par le bocéprévir) et cela a entraîné dans les 2 cas la décision de ne pas introduire le traitement par bocéprévir. La date de survenue la plus tardive de l'anémie a été constatée à S36 et confirme la nécessité d'un contrôle régulier de l'hémoglobine tout au long du traitement par la trithérapie.

La perte moyenne d'hémoglobine entre le taux d'hémoglobine avant le début du traitement et le nadir de l'hémoglobine (valeur la plus basse retrouvée au cours du suivi) a été de 5 g/dL avec une médiane à 5,2 g/dL. La perte d'hémoglobine la moins importante a été de 0,6 g/dL alors que la plus importante fut de 8,1 g/dL.

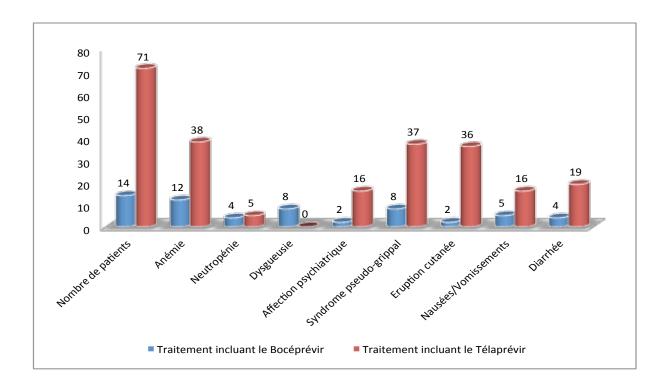
- 2) Neutropénie (définie par un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1500/mm3): 9 patients
  La date de survenue de la neutropénie a été en moyenne à S9 avec une médiane à S8.
- 3) *Thrombopénie* (définie par un taux de plaquettes inférieur à 150000/mm3) : 9 cas

- 4) Diminution de l'appétit et perte de poids : pour les 8 patients inclus dans le protocole du bocéprévir et qui ont terminé le traitement la perte de poids a été en moyenne de 6 kg avec une perte maximale de 10 kg pour un patient et un gain de poids de 2 kg pour un patient (seul patient de ce groupe à avoir pris du poids au cours du traitement)
- 5) *Dysgueusie*: la dysgueusie est un des effets secondaires pour les patients ayant été inclus dans le protocole du bocéprévir. 8 patients se sont plaint de dysgueusie au cours du traitement soit 57% des patients ayant reçu du bocéprévir.
- 6) Affections psychiatriques, anxiété, dépression ou insomnie : 18 patients ont décrit durant le traitement incluant un inhibiteur de protéase une anxiété, des épisodes d'insomnie ou un syndrome dépressif. Il s'agit de 21% de l'effectif total. Parmi les patients ayant été inclus dans l'ATU pour le bocéprévir, 2 patients (soit 8% des patients) ont développé un syndrome dépressif nécessitant la mise en place d'un traitement antidépresseur.
- 7) Syndrome pseudo-grippal : 45 patients au cours du suivi ont eu un syndrome pseudo-grippal durant le traitement soit 52% des patients ayant été inclus dans l'ATU.
- 8) Éruption cutanée : 38 patients ont eu une éruption cutanée au cours du traitement par trithérapie soit 44% de l'effectif.
  - En ce qui concerne les patients inclus dans le protocole du bocéprévir : 2 patients ont présenté une éruption cutanée au cours de la trithérapie. Le premier patient a présenté à S40 deux plaques érythémateuses peu étendues en sous claviculaire droit et en région sacrée correspondant à une éruption de grade 1 et traité par dermocorticoïdes. La deuxième éruption cutanée constatée était à type de psoriasis en plaques constaté à S4 et également traitée par dermocorticoïdes.

Pour les patients ayant été inclus dans le protocole du télaprévir 36 patients ont eu une éruption cutanée soit 51% de l'effectif. A noter le cas d'un patient de 52 ans qui a présenté 11 semaines après le début du traitement des lésions érythémato-violacées maculopapuleuses des

membres inférieurs suivi 5 jours plus tard par une érythrodermie oedémateuse (prise de 10 kg) et une hyperthermie à 40°. La biopsie cutanée montrait une spongiose intra-épidermique et un infiltrat inflammatoire dermique périvasculaire fait de lymphocytes T CD3+ CD8+ et de polynucléaires eosinophiles. Cette éruption évocatrice de DRESS syndrome a été traitée par l'arrêt du traitement et la mise sous corticothérapie générale qui s'est alors compliquée d'une septicémie à staphylocoque doré et streptocoque et d'un syndrome d'activation macrophagique.

- 9) Syndrome gastro-intestinal : 21 patients soit 26% de l'effectif total se sont plaints de nausées/vomissements durant le traitement (24% de l'effectif) et 23 patients soit 27% de l'effectif total ont eu de la diarrhée durant le traitement.
- 10) Décès : une patiente âgée de 60 ans incluse dans le protocole télaprévir est décédée des suites d'un carcinome hépatocellulaire alors que son ARN VHC était indétectable. Une patiente incluse dans le protocole bocéprévir et âgée de 43 ans à l'initiation du traitement a du subir une greffe hépatique (équivalent d'une mort hépatique)



### 4) Prix du traitement médicamenteux seul pour le protocole du bocéprévir

Le prix des 48 semaines du traitement médicamenteux seul, dont les 4 semaines initiales de bithérapie puis les 44 semaines de trithérapie, s'élève en moyenne en moyenne pour les 8 patients qui ont reçu la totalité du traitement à *55244 euros*. Le prix total se décompose comme suit :

En ce qui concerne le bocéprévir : le prix est de 3313,88 euros pour 336 gélules de 200mg. La posologie standard est de 4 gélules de 200 mg à prendre trois fois par jour (soit 800 mg à prendre 3 fois par jour pour une dose journalière de 2400 mg qui correspond à 12 gélules quotidiennes). La boite de 336 gélules correspond donc au traitement pour 28 jours soit 4 semaines. Le prix des 44 semaines de bocéprévir s'élève donc à **36452,58 euros** pour une personne ayant reçu la posologie standard de bocéprévir durant le protocole défini. Le coût du bocéprévir correspond donc à *66%* du prix du traitement médicamenteux pour les patients ayant reçu la totalité du protocole.

En ce qui concerne la ribarivirine : le prix pour la ribavirine (reçu durant les 48 semaines) est pour le comprimé de copégus de 200mg de 3,50 euros et pour le comprimé de rébétol de 200 mg de 4,28 euros selon le tarif de responsabilité de l'UCD (unité commune de dispensation). Le prix est doublé en cas de comprimé à 400mg. La posologie standard était de 1200 mg journalier de ribavirine pour les patients pesant plus de 75 kg et de 1000 mg pour les patients de moins de 75 kg.

Les comprimés pelliculés de copégus sont administrés par voie orale, en deux prises au moment des repas (matin et soir). Pour ce qui concerne les 14 patients inclus dans l'ATU du bocéprévir, 20 patients ont reçu un traitement à base de rébétol et 3 patients ont reçu du copégus.

Ce qui correspond pour un patient de plus de 75 kg à un prix de :

- 1) **8628,48 euros** pour un patient ayant reçu du rébétol à posologie standard pendant les 48 semaines de bithérapie
- 2) **7056 euros** pour un patient ayant reçu de copégus à posologie standard pendant les 48 semaines de bithérapie

Ce qui correspond pour un patient de moins de 75 kg à un prix de :

- 3) **7190,4 euros** pour un patient ayant reçu du rébétol à posologie standard pendant les 48 semaines de bithérapie
- 4) **5880 euros** pour un patient ayant reçu de copégus à posologie standard pendant les 48 semaines de bithérapie

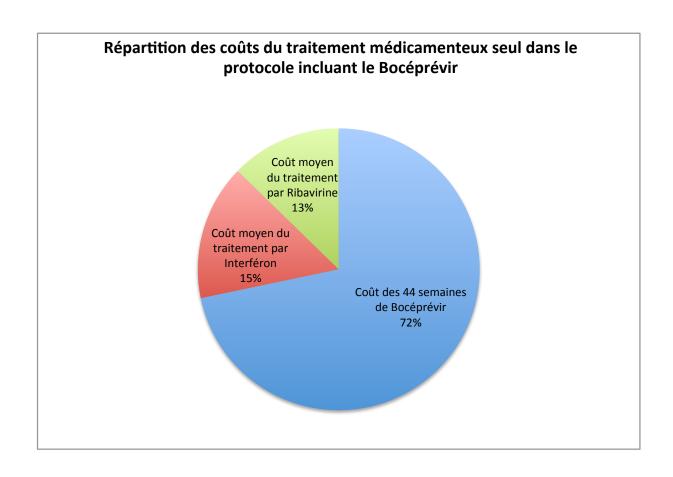
En ce qui concerne l'interféron : le prix d'une dose de pégasys 180 μg est de 204 euros, celui d'une dose de viraféron peg 80 μg est de 122,40 euros, celui d'une dose de viraféron peg 100 μg est de 150 euros, celui d'une dose de 120 μg est de 183,60 euros et celui d'une dose de 150 μg est de 229,50 euros.

La posologie recommandée pour le pégasys est de 180µg une fois par semaine par injection sous cutanée dans l'abdomen ou la cuisse. La posologie du viraféron peg est de 1,5 µg/kg/semaine également d'une injection sous cutanée hebdomadaire.

Pour les 23 patients inclus dans l'ATU du bocéprévir, 19 patients ont reçu un traitement avec du viraféron et 4 patients ont reçu un traitement comprenant du pégasys.

Le prix du traitement pendant 48 semaines de pégasys à la dose unique de 180  $\mu$ g est de 9792 euros.

Le prix a été déterminé pour chaque patient en fonction de la dose de viraféron reçue au cours des 48 semaines soit **5875,20 euros** pour une dose hebdomadaire de 80  $\mu$ g ; **7200 euros** pour une dose hebdomadaire de 100  $\mu$ g ; **8812,80 euros** pour une dose hebdomadaire de 120  $\mu$ g et **11016 euros** pour une dose hebdomadaire de 150 $\mu$ g.

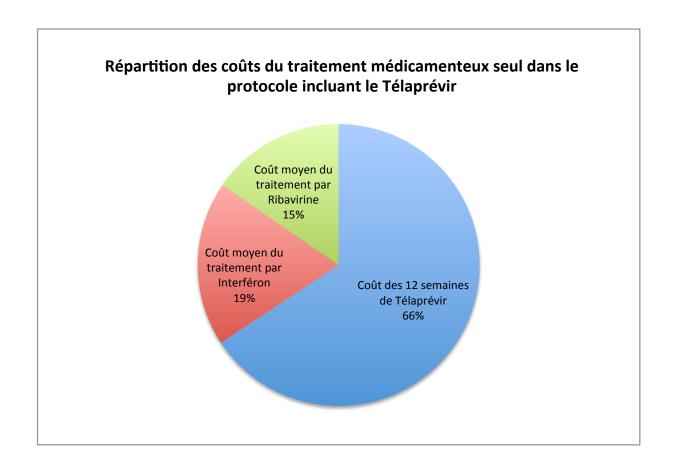


## 5) Prix du traitement médicamenteux seul pour le protocole du télaprévir

Le prix des 48 semaines de traitement médicamenteux, comportant les 12 semaines de trithérapie comprenant le télaprévir s'élève pour les patients qui ont reçu la totalité du traitement à **44397 euros**. Le prix total se décompose comme ci :

En ce qui concerne le télaprévir : Le conditionnement du télaprévir est de 42 comprimés par boite soit un traitement pour une semaine au prix de 2295,30 euros. Pour la totalité des 12 semaines du traitement par télaprévir cela correspond à un coût de **27550 euros** pour une personne ayant reçu la posologie standard du télaprévir durant le protocole défini précédemment.

En ce qui concerne la ribavirine et l'interféron, le coût et les modalités du traitement sont identiques à celles des patients ayant reçu le bocéprévir et définis dans le paragraphe précèdent.



### 6) Coût lié à la prise de l'anémie (en dehors des transfusions)

Un traitement par EPO a été débuté chez environ 60% des patients (58,8% des patients) et le nombre de doses d'EPO reçu en moyenne a été de 38 injections de Néorecormon 30000UI pour un coût moyen par patient traité de **8468 euros**.

Pour les patients inclus dans l'ATU du bocéprévir, 11 patients ont reçu de l'EPO soit 78,5% des patients. Tous les patients ayant terminé les 44 semaines de traitement par bocéprévir ont eu une anémie et ont reçu de l'EPO. Le coût moyen par patient (traité ou non traité) a été de 6587 euros.

Pour les patients inclus dans l'ATU du télaprévir, 35 patients ont reçu de l'EPO soit 49,2% des patients. Le coût moyen par patient (traité ou non traité) a été de 4271 euros.

Le patient qui a reçu le nombre le plus élevé de doses d'EPO a bénéficié de 88 doses d'EPO pour un coût total de 20240 euros. En moyenne les patients ayant débuté un traitement par Néorecormon ont eu une durée moyenne de traitement de 20 semaines.

### 7) Coût lié à la prise en charge de la baisse des autres lignées sanguines

En ce qui concerne les plaquettes, il n'y a pas eu de thrombopénie au cours de l'étude.

Pour ce qui concerne la lignée granulocytaire, 9 patients (10,5 % des patients) ont eu une neutropénie définie par un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1500/mm3. 5 patients traités par télaprévir ce qui correspond à 7% des patients ; et 4 patients traités par bocéprévir soit 30 % des patients ayant reçu cette trithérapie.

Une prescription de facteur de croissance de la lignée granulocytaire (Neupogen) a été faite pour 6 patients (3 recevant le Bocéprévir et 3 recevant le Télaprévir) avec un coût moyen de **4284 euros.** Le coût de la dose de Neupogen est de 119 euros.

Le patient qui a reçu le nombre d'injections de Neupogen le plus élevé a bénéficié de 72 doses de Neupogen pour un coût total de 8568 euros.

En moyenne, le coût pour les 3 patients inclus dans le protocole du Bocéprévir a été de 3808 euros. La moyenne incluant les patients non traités est de 1088 euros.

Pour ce qui concerne le Télaprévir, le coût pour les 3 patients a été de 4760 euros pour une moyenne sur la totalité des patients ayant été inclus dans le protocole du Télaprévir de 200 euros.

.

### 8) Coût lié aux hospitalisations et aux transfusions

26 patients ont été hospitalisés au cours du traitement par la trithérapie soit 30,6% de l'effectif.

En moyenne pour ces 26 patients, ils ont été hospitalisés durant **4,8 jours** en moyenne. Les causes de l'hospitalisation ont été pour 18 patients pour la réalisation de transfusions.

Un patient a été hospitalisé pour la survenue d'un infarctus du myocarde au cours du traitement, un patient pour gérer un surdosage en lithium dans un contexte de diarrhée,3 patients pour la survenue d'un rash cutané important, un patient pour la survenue d'une hémorragie digestive haute sur rupture de VO de stade II, un patient pour un sepsis sévère à staphylocoque au cours d'une agranulocytose, un patient pour le bilan d'une syncope.

Le prix d'une hospitalisation a été évalué à 623 euros par jour d'hospitalisation. Au final pour les 26 patients ayant été hospitalisés au cours du traitement, le prix moyen s'élève à **3504 euros.** Pour les patients hospitalisés pour transfusion, le coût moyen est de **2450 euros.** 

En ce qui concerne le protocole incluant le Bocéprévir, 2 patients seulement ont été hospitalisés pour un prix moyen de 1369 euros et seulement de 267 euros en incluant les patients n'ayant pas été hospitalisés.

Pour les patients inclus dans le protocole du Télaprévir, 24 patients ont été hospitalisés pour un coût moyen de 3653 euros. Le coût incluant les patients n'ayant pas été hospitalisés s'élève à 1131 euros.

## 9) Coût lié aux consultations en gastro-entérologie et autres spécialités médicales

En moyenne les patients ayant été inclus dans le protocole du Bocéprévir ont eu 10 consultations comprenant le suivi par le gastro-entérologue et l'éventuel recours à d'autres spécialistes, soit un coût moyen de 267 euros. Le coût a été calculé selon le remboursement en secteur 1 de la CPAM : soit 27 euros en cas de consultation avec un médecin spécialiste et de 23 euros pour une consultation réalisée par un spécialiste en médecine générale.

Pour les patients ayant été inclus dans le protocole du Télaprévir en moyenne, ils ont eu 9 consultations au cours du traitement pour un coût moyen de 238 euros.

### 10) Coût lié à la prise en charge du transport

Afin de se rendre en consultation ou en hospitalisation, **40 patients** ont bénéficié d'un remboursement du transport soit par VSL, soit par ambulance ou par véhicule personnel. Il s'agissait de **47,1% de l'effectif**. Le coût a été calculé en se basant sur l'adresse du patient et en fonction des différentes grilles fournies par la sécurité sociale pour chaque mode de transport.

En moyenne au cours de l'étude, les patients ont eu 9,5 consultations et/ou hospitalisation pour le suivi de leur traitement. Le coût moyen (patients ayant ou non bénéficié d's'est élevé à **806 euros.** 

### 11) Coût lié à la prise en charge par une IDE à domicile

Pour l'injection hebdomadaire d'interféron, **33 patients** ont bénéficié de la venue d'une IDE à domicile. Il s'agissait de **38,8% de l'effectif**. Les coûts ont été déterminés sur la base du remboursement de la sécurité sociale pour le déplacement et le geste technique de l'injection.

Le coût moyen s'élève pour ces patients ayant bénéficié d'une IDE à domicile à 417 euros.

#### 12) Coût lié aux arrêts de travail durant le traitement

24 patients avaient une activité professionnelle à l'initiation du traitement soit 29,4% de l'effectif. Dans cet effectif de 24 patients, 21 patients ont reçu des arrêts de travail (soit 87,5%) durant le traitement par la trithérapie pour une durée moyenne de 20 semaines. 3 patients seulement qui avaient une activité professionnelle au cours de la trithérapie n'ont pas eu d'arrêt de travail durant le traitement.

Pour déterminer le coût des arrêts de travail nous nous sommes basés sur les données de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques) datant de 2010 et concernant le revenu salarial moyen annuel français (23757 euros pour les hommes et 18155 euros pour les femmes). Les indemnités journalières par semaine correspondent à la moitié du salaire soit 228,5 euros par semaine d'arrêt de travail pour un homme et 175 euros par semaine d'arrêt de travail pour une femme.

Le remboursement moyen des patients ayant une activité professionnelle à l'instauration du traitement a été de **4555 euros** en moyenne (1179 euros en incluant l'ensemble des patients).

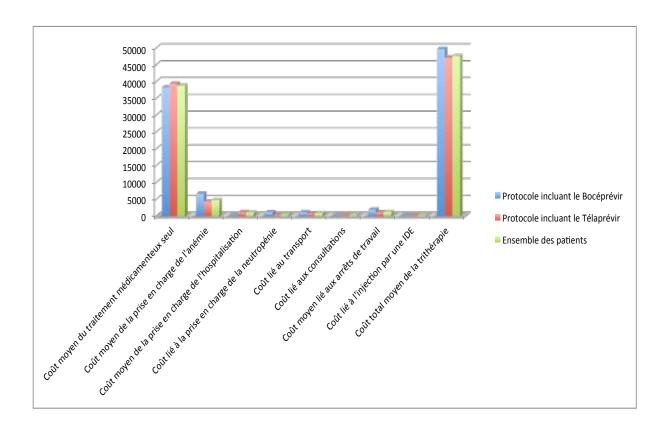
### 13) Coût total de la trithérapie

Le coût moyen du traitement indépendamment du Bocéprévir et du Télaprévir s'élève à **47535 euros.** 

Concernant le Bocéprévir, le coût moyen est de **49630 euros** en tenant compte de tous les patients. Pour les 8 patients ayant terminé le traitement standard (soit 57% de l'effectif) par Bocéprévir le coût total s'élève à **63835 euros**.

Pour le protocole incluant le Télaprévir, le coût moyen est de **47121 euros** en tenant compte de tous les patients. Pour les 51 patients ayant terminé le traitement standard par Télaprévir (soit 68% de l'effectif) le coût total est de **54376 euros**.

Le coût le plus élevé pour la trithérapie a été de **83230 euros** pour un patient inclus dans le protocole Télaprévir. Il a du être hospitalisé à 2 reprises pour transfusions suite à une anémie sévère ayant également nécessité le recours à de l'EPO pendant 40 semaines. Il a également reçu du Neupogen pour pallier une neutropénie. Ce patient avait un travail et a du être arrêté durant la totalité du traitement.



Le coût total a été en moyenne de 47535 euros avec un coût du traitement médicamenteux seul s'élevant à **39722 euros soit 83,5% du coût total.** 

Le coût total pour les patients inclus dans le protocole du bocéprévir a été en moyenne de 49630 euros avec un coût du traitement médicamenteux seul s'élevant à **39386 soit 79,1% du coût total.** 

Le coût total pour les patients inclus dans le protocole du télaprévir a été en moyenne de 47121 euros avec un coût du traitement médicamenteux seul s'élevant à **39935 euros soit 84,7% du coût total.** 

# Recherche d'une différence significative en ce qui concerne le coût du traitement chez les patients ayant bénéficié d'une éducation thérapeutique versus ceux n'ayant pas bénéficié d'éducation thérapeutique

Il a été procédé à l'analyse statistique afin de déterminer d'éventuels biais de sélection au cours de la randomisation initiale en 2 groupes : un groupe recevant l'éducation thérapeutique et le groupe ne recevant pas d'éducation thérapeutique.

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant :

- le sexe des patients (les 2 groupes étant répartis de manière homogène entre les hommes et les femmes) (p=0,871)
- l'âge des patients (p=0.760)
- l'indice de masse corporelle des patients répartis entre les 2 groupes (p=0,403)
- le niveau initial de l'ARN du VHC (p=0,613)
- le niveau initial de l'atteinte hépatique mesuré par Fibrotest (p=0,791)
- le statut de l'activité professionnelle des patients (p=0,043)
- le traitement reçu (bocéprévir ou télaprévir) (p=0,730)

Nous avons donc comparé ensuite les résultats récoltés au cours du traitement par la trithérapie des 2 groupes :

- le recours à un remboursement du transport n'a pas été différent significativement entre les 2 groupes (p=0,783)
- la survenue d'une anémie au cours du traitement n'a pas été statistiquement différente dans les 2 groupes (p=0,516)
- la nécessité de recourir à une hospitalisation n'a également pas été différente statistiquement entre les 2 groupes (p=0,912)

- la nécessité de recourir à un traitement par EPO au cours de la trithérapie n'a pas été statistiquement différente (p=0,473)
- le nombre de culots de globules rouges au cours de la trithérapie n'a pas été différent entre les 2 groupes (p=0,588)
- le recours à une IDE à domicile afin d'effectuer les injections hebdomadaires
   d'interféron n'a pas été différent statistiquement entre les 2 groupes (p=0,813)
- le recours au remboursement des frais de transport n'a pas été statistiquement différent entre les 2 groupes (p=0,783)
- les 2 groupes n'ont pas été statistiquement différents concernant la durée
   d'éventuels arrêt de travail (p=0,864)
- le coût total du traitement total n'a également pas été différent statistiquement entre les 2 groupes (p=0,270)
- l'obtention d'une réponse virale soutenue n'a pas été différente entre les 2 groupes (p=0,834)

Bien qu'il n'y ait pas eu statistiquement de différence significative en ce qui concerne les résultats et la survenue d'éventuels effets secondaires au cours du traitement, il paraît tout de même nécessaire d'apporter le maximum d'information au patient concernant son traitement, la survenue d'éventuels effets secondaires afin que celui ci puisse prendre sa part primordiale au traitement afin d'améliorer l'observance et la prise en charge des effets secondaires.

	Patients ayant bénéficié de l'éducation thérapeutique (45 patients)	Patients n'ayant pas bénéficié de l'éducation thérapeutique (40 patients)	
Hommes/Femmes	30/15	26/14	p=0,871
Traitement par Bocéprévir/Télaprévir	37/8	34/6	p=0,730
Age moyen des patients (en années)	57,8	57,1	p=0,760
Niveau initial moyen de l'ARN VHC (copies/mL)	3.850.000	3.370.000	p=0,613
Niveau initial de l'atteinte hépatique mesuré par Fibrotest	17,73	18,52	p=0791
Patients n'ayant pas d'activité professionnelle/Activité	36/9	24/16	p=0,043
Nombre de patients ayant eu une anémie	25	25	p=0,516
Nombre de patients ayant dû être hospitalisé	14	12	p=0,912
Patients ayant obtenu une réponse virale soutenue	28	24	p=0,834
Coût total moyen du traitement en euros	48145	43804	p=0,270

### Recherche de facteurs entraînant un coût du traitement supérieur à 50000 euros

Nous avons essayé de déterminer quels facteurs initiaux durant le traitement entraînaient un coût de traitement supérieur à 50000 euros.

Nous avons donc constitué deux groupes : ceux dont le traitement a coûté plus de 50000 euros versus les patients ayant eu un traitement inférieur à 50000 euros.

**34 patients** de l'effectif initial (40 % des patients) ont eu un coût du traitement supérieur à 50000 euros. **51 patients** de l'effectif initial (60% des patients) ont reçu un traitement coûtant moins de 50000 euros.

Nous avons procédé à l'analyse statistique des 2 groupes afin de rechercher d'éventuels biais de sélection.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant :

- le sexe des patients (les 2 groupes étant répartis de manière homogène entre les hommes et les femmes) (p=0,674)
- l'âge des patients (p=0,130)
- l'indice de masse corporelle des patients répartis entre les 2 groupes (p=0,078)
- le niveau initial de l'ARN du VHC (p=0,156)
- le niveau de l'atteinte hépatique mesuré par Fibrotest (p=0,550)
- le nombre de consultations pour le suivi du traitement (p=0,166)
- le recours à l'éducation thérapeutique (p=0,825)
- le traitement par inhibiteur de protéase inclus dans la trithérapie (p=0,071)

Nous avons donc comparé ensuite les résultats récoltés au cours du traitement par la trithérapie des 2 groupes :

- il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes concernant
   l'obtention d'une réponse virale soutenue (p=0,071)
- il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant l'apparition d'un rash au cours du traitement (p=0,659)
- il n'y pas de différence significative concernant le recours à une IDE pour les injections hebdomadaires d'interféron (p=0,821)
- il n'y a pas de différence significative concernant l'inclusion dans le protocole d'éducation thérapeutique (p=0,825)
- il y a une différence significative entre les 2 groupes concernant la survenue d'une anémie (p<0,001). Les patients dont le traitement a coûté plus de 50000 euros ont eu plus souvent une anémie que ceux dont le traitement a coûté moins de 50000 euros.
- Il y a également une différence statistiquement significative concernant le recours à un traitement par EPO (p<0,001) et le nombre de doses d'EPO reçus (p<0,001). Les patients dont le traitement a coûté plus de 50000 euros ont plus souvent reçu de l'EPO que ceux dont le traitement a coûté moins de 50000 euros.</p>
- Il y a également une différence statistiquement significative concernant le recours à une hospitalisation (p<0,001). Les patients dont le traitement a coûté plus de 50000 euros ont été plus souvent hospitalisés que ceux dont le traitement a coûté moins de 50000 euros.
- Il y a également une différence statistiquement significative concernant le recours à un remboursement du transport (p=0,001). Les patients dont le traitement a coûté plus de 50000 euros ont plus souvent bénéficié d'un remboursement du transport que ceux dont le traitement a coûté moins de 50000 euros.
- Il y a également une différence statistiquement significative concernant la durée du traitement par trithérapie (p<0,001). Les patients dont le traitement a coûté plus de 50000 euros ont eu un traitement plus long que ceux dont le traitement a coûté moins de 50000 euros.

La survenue d'une anémie (associée aux différentes prise en charge découlant de la survenue d'une anémie : recours à un traitement par EPO, transfusion de culots de globules rouges et hospitalisation pour transfusion), ainsi que le recours à un remboursement du transport et la durée du traitement par trithérapie sont les facteurs principaux entraînant un coût du traitement supérieur à 50000 euros.

	Patients dont le traitement a coûté moins de 50.000 euros	Patients dont le traitement a coûté plus de 50.000 euros	
	(51 patients)	(34 patients)	
Hommes/Femmes	35/16	21/13	p=0,674
Traitement par Bocéprévir/Télaprévir	46/5	25/9	p=0,730
Age moyen des patients (en années)	56,3	59,1	p=0,130
Niveau initial moyen de l'ARN VHC (copies/mL)	3.404.000	3.878.000	p=0,156
Niveau initial de l'atteinte hépatique mesuré par Fibrotest	18,9	16,8	p=0,555
Patients n'ayant pas d'activité professionnelle/Activité	37/14	23/11	p=0,636
Nombre de patients ayant eu une anémie	18	32	p<0,001
Nombre de patients ayant reçu de l'EPO	16	30	p<0,001
Nombre de patients ayant dû être hospitalisé	7	19	p<0,001
Patients ayant eu un remboursement du transpor	116	24	p<0,001
Durée moyen du traitement par trithérapie (en semaines)	32,3	46,8	p<0,001
Patients ayant obtenu une réponse virale soutenue	27	25	p=0,071
Patients inclus dans l'éducation thérapeutique	26	19	p=0,825

### **DISCUSSION**

### 1) Principaux résultats de notre étude et implication clinique

Le coût total moyen du traitement par télaprévir incluant la prise en charge des effets secondaires a donc été évalué à **47121 euros** pour un pourcentage d'obtention de RVS à 67%.

Le coût total moyen du traitement par bocéprévir a pour sa part été évalué à **49630 euros** pour un pourcentage d'obtention de RVS à 28,5%.

La répartition des différents coûts a de loin été dominée par le traitement médicamenteux lui-même et à l'intérieur de celui-ci par le coût imputable au bocéprévir ou au télaprévir. En effet le coût médicamenteux seul a représenté en moyenne 83,5% du coût total.

La prise en charge des effets secondaires a surtout été marquée par la gestion de l'anémie que ce soit par l'introduction d'un traitement par EPO ou par la nécessité de réaliser des transfusions. Les autres lignes de dépense ont été bien moins importantes. Parmi ces autres lignes de dépense, la part la plus importante revient à la prise en charge des arrêts de travail alors que seulement 29,4% des patients avaient une activité professionnelle au début du traitement. Les arrêts de travail constituent donc une part importante des dépenses liées au traitement chez les patients ayant une activité professionnelle (11,5% du coût total pour cette catégorie de patient).

L'obtention d'une RVS avec le traitement par le télaprévir de 67% est en accord avec les données du rapport de l'ATU français du télaprévir fournies par le laboratoire Janssen-Cilag [51] qui ont observé une réponse virologique rapide étendue à 68,9% dans l'ATU de cohorte française. Ce rapport de l'ATU inclut les patients de notre étude sur un total en France de 227 patients.

En ce qui concerne l'obtention d'une RVS avec le traitement par le bocéprévir, le taux de 28,5% diffère de celui fourni par le rapport de l'ATU française de cohorte [52] qui déclare l'obtention d'une réponse virologique rapide soutenue chez 71,8% des patients. Ce rapport de l'ATU inclut également les patients de notre étude sur un total en France de 237 patients. Il faut néanmoins noter que ces résultats se basent sur seulement 60% de l'effectif initial (40% des fiches de traitement n'ayant pas été retournées au laboratoire MSD France).

#### Notre étude a été limitée par plusieurs facteurs :

- bien que le nombre de participants inclus dans l'étude soit important par rapport à l'ensemble des patients inclus dans l'ATU en France, celui ci reste relativement faible notamment concernant le bocéprévir et diminue la puissance statistique de l'étude pour cette population de patient traitée par le bocéprévir
- en ce qui concerne le bocéprévir il est à noter qu'en cas de baisse de moins d'un log à la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement par bithérapie, celui-ci n'était pas proposé au traitement. Cette population de patients a été exclue de notre étude et en consiste donc un biais essentiellement pour le pourcentage d'obtention de RVS mais probablement aussi pour le coût du traitement. Néanmoins cette condition ayant été définie avant le début de l'étude cela entraine donc une diminution moindre de la puissance de l'étude.

Nous avons néanmoins réussi à contacter la quasi totalité des patients inclus dans l'ATU; excepté 2 patients perdus de vue durant le suivi et un patient décédé qui était en rémission virologique et dont le décès est survenu à distance de l'arrêt du traitement et non imputable à celui-ci. Aucun patient ne nous a indiqué qu'en cas de la survenue d'effet secondaire il se soit tourné vers son médecin généraliste en premier lieu mais ils ont tous indiqué que c'était vers l'hôpital Haut Lévêque qu'ils avaient pris un contact téléphonique pour connaître la conduite à tenir.

Nous avons procédé à une recherche bibliographique visant à trouver des publications scientifiques concernant le coût du traitement par trithérapie incluant un inhibiteur de protéase et la prise en charge de ses effets secondaires.

Après une recherche complète des ressources scientifiques actuelles, nous avons trouvé 2 études s'intéressant également à la problématique de cette thèse. [53] [54]

La première est une étude britannique parue en 2012 dans la revue Clinical Economics and Outcome Research [53]

Cette étude est une méta-analyse incluant 3 essais concernant les inhibiteurs de protéase de première génération chez les patients déjà traités une première fois (1 essai pour le bocéprévir RESPOND-2 [43] et 2 essais pour le télaprévir dont l'étude REALIZE [42] [41]). Cette étude s'intéresse comme la notre uniquement au coût du traitement en incluant la prise en charge des effets secondaires et le coût lié au suivi des patients.

La seconde étude est une étude italienne parue dans le Journal of Hepatology de 2013. [54] Cette étude part du principe que les études randomisées et contrôlées ont montré une meilleure efficacité du traitement par inhibiteur de protéase de première génération associé à la ribavirine et l'interféron pégylé que le traitement par interféron pégylé et ribavirine. Les auteurs se sont posé la question de savoir si cette amélioration de l'efficacité du traitement n'était pas contrebalancée par un coût trop élevé du traitement par rapport à cette efficacité. Elle a utilisée pour ses calculs les bases de données de l'étude RESPOND-2 [43]et REALIZE [42] qui ont inclus des patients atteint par le virus de l'hépatite C et en rechute après un traitement ultérieur (comme ceux inclus dans notre étude). [54]

Le coût élevé du traitement par la trithérapie est-il contrebalancé par la baisse des coûts liés à la prise en charge des complications de l'évolution naturelle de l'hépatite C en cas d'obtention d'une guérison liée au traitement.

### 2) Comparaison avec l'étude britannique de 2012 :

Selon l'étude britannique parue en 2012 dans la revue Clinical Economics and Outcome Research [53]le coût moyen de la trithérapie pour une durée standard seule incluant le bocéprévir (44 semaines de bocéprévir) était de £39,800 (48304 euros). En ce qui concerne le coût moyen de la trithérapie seule incluant le télaprévir (12 semaines de télaprévir plus 36 semaines de bithérapie), celui ci était de £27,398 (33000 euros). Ce coût du traitement médicamenteux a été déterminé en utilisant les données du MIMS de 2012(équivalent du Vidal français). [55]

Comparativement au cours de notre étude, le coût du traitement médicamenteux seul était pour le bocéprévir (pour les patients ayant reçu la totalité du traitement) de **55244 euros** et de **38251 euros** pour les patients ayant bénéficié du traitement par télaprévir en totalité.

Pour déterminer ensuite le coût total du traitement incluant la prise en charge des effets secondaires chez les patients rechuteurs, l'étude britannique a utilisé une méta-analyse comportant un essai incluant le bocéprévir et 2 essais incluant le télaprévir. Elle a donc inclus dans son analyse la fréquence des effets secondaires rapportés et calculé le prix selon le tableau suivant :

Table I Components and data sources for the budget impact analysis

Abbreviation: SVR, sustained virological response.

Component	Cost	Source	
Discontinuation rates for boceprevir		Fig. 1 at 2 at	
Naive patients	-	Poordad et al!	
Experienced patients		Bacon et alf	
Discontinuation rates for telaprevir			
Naive patients	-	Herzode et al;" Jacobson et al;"	
		Kumada et al;10 McHutchison et alf	
Experienced patients		Zeuzem et al; "McHutchison et al"	
Proportion of early and late responders	-	Jacobsen et al; Sherman et al; 16	
Variation in the production of the Control of the C		Marcellin et all' Bacon et all	
Proportion of SVR in each treatment group		Druyts et at. Cooper et al.	
Frequency of clinical visits and medical tests	7	Clinical experts	
Frequency and proportion of adverse events	2	Cooper et al	
Cost of boceprevir (Victrelis*)	£700/week	MIMS Online <sup>18</sup>	
Cost of telaprevir (Incivo")	£1866/week	MIMS Online <sup>18</sup>	
Cost of PEGinterferon alfa-2a (PEGasya*)	£124/week = 80.7% market share	MIMS Online <sup>11</sup>	
Cost of PEGinterferon alfa-2b (ViraferonPEG*)	£199/week - 19.3% market share	MIMS Online <sup>18</sup>	
Cost of ribavirin (Copegus <sup>6</sup> )	£92/week - 70.1% market share	MIMS Online <sup>19</sup>	
Cost of ribavirin (Rebetor*)	£67/week - 29.9% market share	MIMS Online <sup>11</sup>	
Cost of clinical monitoring (average/week)	£32/week	Clinical experts	
Clinic visit (monthly)	£40		
Blood test (monthly)	£100		
Cost of anemia management (average per patient treated)	£869	Clinical experts; Interviews with	
Clinic visit (one initial and one follow-up)	£25	pharmacy	
Erythropoletin treatment (20% of anemia patients)	£250/week (for 8 weeks)		
Blood transfusion (5% of anemia patients)	£400		
Cost of neutropenia management (average per patient)	£25/patient treated	Clinical expens; interviews with	
Clinic visit (one initial)	£25	pharmacy	
Cost of rash management	£155/patient treated	Clinical experts; interviews with	
Clinic visit (one initial and one follow-up)	€25	pharmacy	
Dermatologist visit	£75		
Cost of hydrocortisone 1% cream (2 months supply)	£30		
Cost of pruritus management	£165/patient treated	Clinical experts; Interviews with	
Clinic visit (one initial and one follow-up)	£25	pharmacy	
Dermatologist visit	£75		
Cost of Atarax <sup>3</sup> (25 mg capsules, 2 months' supply)	£50		

En ce qui concerne le bocéprévir, le coût moyen total du traitement a été déterminé d'après les données récoltées par une étude publiée en 2011 incluant 403 patients inclus en double aveugle dans un protocole de bithérapie (80 patients) versus trithérapie incluant le bocéprévir de S4 à S36 (160 patients) et versus trithérapie incluant le bocéprévir de S4 à S48 (161 patients). [43]

Le coût moyen total du traitement par patient ayant été inclus dans les 2 branches recevant le bocéprévir a été estimé à £34,350 (41708 euros).

En comparaison au cours de notre étude, le coût total moyen pour le traitement par bocéprévir a été de **49630 euros.** Le coût calculé par l'étude britannique est d'environ 8000 euros inférieur à celui de notre étude. Cependant la durée du traitement par bocéprévir

n'étant pas la même dans notre étude que celle d'un des 2 groupes qui ont reçu le bocéprévir, il n'est donc pas possible de faire des comparaisons entre ces 2 études.

En ce qui concerne le coût total moyen de la trithérapie incluant le télaprévir, la méta analyse britannique a récolté les données de 2 études [41] [42]

La première étude [41]est une étude multicentrique internationale randomisée de stade 2b, partiellement en double aveugle et partiellement contrôlée par placebo (51 centres aux États-Unis, Canada, Pays Bas et Allemagne). L'étude a inclus 465 patients en rechute après un traitement antérieur et randomisés en 4 groupes :

- trithérapie incluant le télaprévir pendant 12 semaines puis 12 semaines de bithérapie
   (116 patients)
- trithérapie incluant le télaprévir pendant 24 semaines puis 24 semaines de bithérapie
   (117 patients)
- trithérapie incluant le télaprévir pendant 24 semaines (115 patients)
- groupe placebo: bithérapie pendant 48 semaines (117 patients)

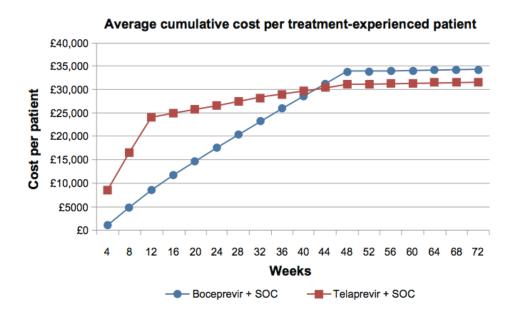
Pour la seconde étude qui est l'étude REALIZE [42], il s'agit d'une étude de stade 3 multicentrique internationale et réalisée entre 2008 et 2010 dans 17 pays en Europe, Amérique du Sud, États-Unis, Israël et Australie. Cette étude était en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo. 662 patients ont été inclus. Les patients ont été randomisés en 3 groupes :

- trithérapie incluant le télaprévir pendant 12 semaines puis placebo et bithérapie pendant 4 semaines puis bithérapie pendant 32 semaines (266 patients)
- trithérapie incluant le télaprévir pendant 16 semaines puis bithérapie pendant 32
   semaines (264 patients)
- groupe placebo et bithérapie pendant 16 semaines puis bithérapie pendant 32 semaines (132 patients)

L'étude britannique a calculé le coût moyen du traitement dans les groupes ayant reçu le télaprévir selon les méthodes détaillées ci dessus, celui s'élève a £31,680 (38465 euros).

En comparaison au cours de notre étude, le coût total moyen par télaprévir a été de **47121 euros.** Comme pour le traitement par bocéprévir, il n'est malheureusement pas possible de comparer ces 2 études car la durée de la trithérapie pour certains groupes est différente dans notre étude.

L'étude britannique résume (graphique 6) les coûts des différents traitements et de la prise en charge de leurs effets secondaires chez les patients rechuteurs semaine par semaine dans le cas du traitement selon les recommandations standards (soit pour le bocéprévir : 4 semaines initiales de bithérapie puis 44 semaines de trithérapie ; et 12 semaines de trithérapie pour le télaprévir puis 36 semaines de bithérapie).



Graphique 6: Coût total incluant la prise en charge des effets secondaires et le suivi pour une durée standard de traitement par trithérapie

L'étude britannique conclue que le coût total d'un traitement de durée standard est significativement plus faible pour la trithérapie incluant le télaprévir.

L'étude britannique a également extrapolé les données des différentes études et calculé le coût total en supposant qu'un traitement guidé par la réponse du patient eût été effectué. En effet elle s'appuie sur les résultats de 2 méta-analyses d'études cliniques parues en 2012 [56] [57]. La première méta analyse [56] comporte 10 études cliniques randomisées placebo contrôlées de phase 2 et de phase 3 (4 essais incluant le bocéprévir et 6 essais incluant le télaprévir). La seconde méta analyse [57] comporte 7 essais cliniques randomisés contrôlés de phase 2 et de phase 3 (4 essais incluant le bocéprévir et 3 essais incluant le télaprévir).

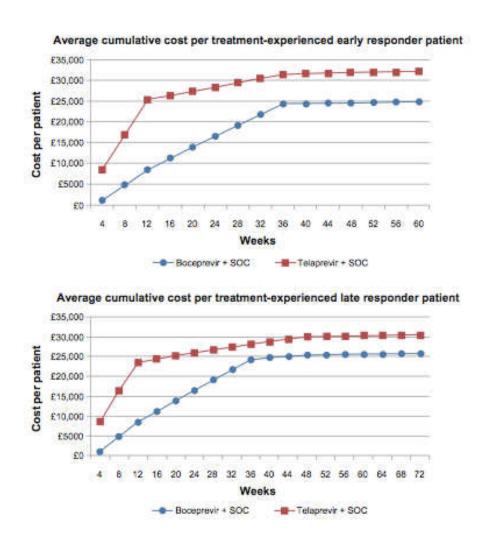
Ces 2 grandes méta analyses concluent par le fait qu'il n'y a pas de différence significative du taux d'obtention de réponse virale soutenue entre les essais incluant le bocéprévir et ceux incluant le télaprévir. Elles ajoutent qu'il n'y pas de différence statistique significative pour l'obtention d'une RVS entre une durée standard de traitement et en cas de durée guidée par la réponse.

Notre étude britannique extrapole avec les résultats obtenus l'arrêt du traitement éventuel en cas de réponse virale obtenue durant le traitement dans les groupes recevant la trithérapie.

Les modalités du traitement guidé par la réponse des patients utilisés dans ces essais ont été en ce qui concerne le bocéprévir d'un traitement raccourci à 20 semaines de trithérapie en cas de réponse rapide (ARN indétectable à S8) et de 32 semaines pour les répondeurs tardifs (ARN indétectable à S24 mais détectable à S8). Pour le traitement par télaprévir, les répondeurs rapides (ARN indétectable à S4 et S12) ne reçoivent pas les 24 dernières semaines de bithérapie et pour les répondeurs tardifs il s'agit du traitement standard.

L'étude britannique conclue que le coût total d'un traitement par réponse guidé pour les répondeurs rapides mais également pour les répondeurs tardifs est significativement plus faible pour la trithérapie incluant le bocéprévir.

Les résultats de cette extrapolation sont résumés dans le graphique 7 :



Graphique 7: Coût total incluant la prise en charge des effets secondaires et le suivi pour une durée "réponse guidé" du traitement par trithérapie

Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne l'obtention d'une réponse virologique soutenue (risque relatif (RR) 1,14, intervalle de confiance (IC) de 95% compris entre 0,93-1,37, p=0,20).

En ce qui concerne les effets secondaires, le traitement par télaprévir était associé de manière statistiquement plus importante avec la survenue de rash et de prurit ; alors que le traitement par bocéprévir était plus souvent associé à la survenue d'une neutropénie.

Cette méta analyse concluait qu'en terme de réponse virologique soutenue et de rechute, le traitement par le bocéprévir et le traitement par télaprévir étaient comparables.

### 3) Apport de l'étude italienne : coût/efficacité du traitement par trithérapie chez les patients rechuteurs infectés par un génotype 1

Les auteurs se sont intéressés au coût financier à long terme en prenant pour postulat de base qu'un patient obtenant une RVS (avec un score Métavir F2) n'aura pas de complications hépatiques (absence de cirrhose, de varices oesophagiennes, de carcinome hépatocellulaire) et donc n'aura pas besoin de soins liés à la prise de ces pathologies. Un risque théorique de carcinome hépato-cellulaire est présent chez les patients au score métavir F3-F4.

Le but de cette étude est de déterminer le coût-efficacité du traitement par trithérapie. L'étude utilise une cohorte hypothétique de patients caucasiens porteurs d'un génotype 1, âgés de 50 ans et d'un poids de 70 kg et ayant un score métavir F2. Il s'agit du prototype des patients inclus dans les 2 grandes études RESPOND-2 et REALIZE.

Pour déterminer le coût lié à l'évolution de l'hépatite C, une échelle de Markov a été utilisée en utilisant une échelle de probabilité annuelle de passage à nouveau stade de complication déterminé à partir des données de la littérature. Les différents stades du carcinome hépatocellulaire (HCC A, B, C et D) sont répertoriés selon la classification BCLC (Barcelone Clinic Liver Cancer).

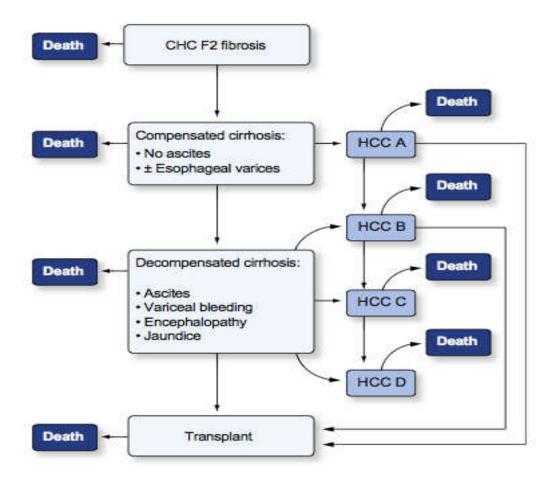


Schéma 8: Echelle de Markov de l'évolution naturelle de l'hépatite C utilisée par l'étude

Pour déterminer ensuite le coût de l'évolution naturelle de l'hépatite C, ils ont utilisé les coûts résumés dans le schéma 9.

Annual costs for disease progression (€ at 2012 value)	Base	Lower	Upper	Ref.
Chronic hepatitis C	220.37	176.29	264.44	195 961
	7777			[35,36]
Compensated cirrhosis	479.07	383.24	574.89	[35,36]
Decompensated cirrhosis	4994.28	3995.76	5993.64	[35,36]
Hepatocellular carcinoma	6438.79	5150.56	7725.86	[35,36]
Liver transplantation	90,733.6	72,586.88	108,880.3	[35,36]
Liver transplantation after 1st yr	5923.46	4738.76	7108.15	[35,36]

Schéma 9 : Coût annuel de la prise en charge des pathologies secondaires liées à l'évolution de l'hépatite C

Les auteurs ont pris pour postulat de base qu'en cas de génotype non-CC pour l'interleukine II-28, 40% des patients traités par bithérapie obtiennent une RVS, et que 70% des patients traités par trithérapie obtiennent une RVS. Pour le génotype CC, les taux de RVS sont de 70% pour la bithérapie et de 90% pour la trithérapie.

Les patients ont été classés en plusieurs catégories en fonction de leur réponse initiale à la bithérapie :

- patients rechuteurs : négativation de l'ARN VHC pendant le traitement, et dont la virémie est réapparue après l'arrêt du traitement
- patients répondeurs partiels : baisse > 2 log UI/mL sans se négativer au cours du traitement
- patients non répondeurs : baisse de moins de 2 log UI/mL de la charge virale après 24 semaines de traitement par bithérapie
- patients bons répondeurs : diminution > 1 log UI/mL de la charge virale après 4
   semaines de traitement par bithérapie
- patients répondeurs lents : diminution < 1 log UI/mL de la charge virale après 4</li>
   semaines de traitement par bithérapie

Il a été procédé au cours de l'étude au calcul de l'ICER (incremental cost-effectiveness ratio = rapport coût-efficacité différentiel). Il s'agit d'un calcul permettant de calculer le montant à débourser pour gagner une unité supplémentaire pour le traitement par trithérapie par rapport à l'absence de traitement. Dans cette étude, l'unité supplémentaire était soit une année supplémentaire d'espérance de vie (LYG : life-year gained) ; soit une année supplémentaire de vie ajustée par sa qualité (QALY : Quality Adjusted Life Year).

L'étude après l'analyse multi variée des probabilités a comparé le coût entre 2 groupes supposés :

traitement de tous les patients par la trithérapie soit le coût du traitement lui-même
 et l'évolution des patients n'ayant pas obtenu de RVS

- absence de traitement de ce même groupe de patient : coût lié à l'évolution naturelle

On constate donc sur le schéma 10, que le coût moyen par patient de l'évolution naturelle de l'hépatite C est d'environ 10640 euros pour la durée d'une vie en l'absence de traitement.

Strategy	Undi- scounted absolute LY	Undiscounted absolute QALY	Discounted costs (€ at 2012 value)	Discounted LY	Discounted QALY	ICER (€/ LYG)	ICUR (€/ QALY)	ICER vs. next non-dominated strategy (€/ LYG)	ICUR vs. next non-dominated strategy (€/ QALY)
Natural history	23.64	19	10,640	16.76	14.32	-			•
Relapser									
Telaprevir lead-in relapser therapy	30.12	29.56	33,478	19.65	19.42	7910	4481		*
Boceprevir lead-in-response-guided-relapser therapy	28.72	27.28	33,841	19.07	18.45	10,045	5622	ği .	•
Boceprevir lead-in-relapser therapy	29.16	28	34,477	19.26	18.76	9555	5368		-
Telaprevir relapser therapy	29.75	28.96	35,025	19.5	19.17	8908	5030	<u>*</u>	•
Partial responder									
Boceprevir lead-in-partial-responder therapy	27.47	25.24	31,816	18.53	17.52	11,947	6613	1	
Telaprevir partial-responder therapy	27.98	26.08	40,444	18.76	17.91	14,931	8303	38,580	22,258
Telaprevir lead-in partial-responder therapy	27.61	25.48	40,879	18.6	17.63	16,464	9125	¥.	*
Null-responder									
Telaprevir lead-in null-responder therapy	26.07	22.96	41,059	17.91	16.42	26,499	14,486	ì	
Telaprevir null-responder therapy	25.78	22.48	41,289	17.77	16.18	30,251	16,494	*	*
Good responder									
Boceprevir good responder therapy	29.45	28.48	34,858	19.38	18.97	9255	5213		
Telaprevir good responder therapy	29.68	28.84	38,878	19.47	19.12	10,430	5886	44,277	26,436
Poor responder									
Boceprevir poor responder therapy	26.14	23.08	31,849	17.94	16.48	17,951	9820	17	
Telaprevir poor responder therapy	26.07	22.96	41,059	17.91	16.42	26,499	14,486		

LY, LYG, QALY, ICER and ICUR are incremental to no therapy, or to the next non-dominated strategy. Index year 2012.

Schéma 10 : Résultats des différents groupes de patients (absence de traitement pour la 1ère ligne puis différents traitements dans chaque catégorie de patient en fonction de leur réponse à la bithérapie initiale)

Cette étude démontre que l'espérance de vie est augmentée d'environ 3 ans chez les patients porteurs de l'hépatite C qui ont rechuté après le traitement initial par la bithérapie.

L'espérance de vie est augmentée d'environ 2 ans chez les patients en réponse partielle après la bithérapie initiale.

L'espérance de vie est augmentée d'environ 1 an chez les patients non répondeurs à la bithérapie initiale.

Ce gain d'espérance de vie est à relatif bas coût (on estime qu'il y a un intérêt à traiter pour moins de 30000 euros par QALYs). L'ICER est à respectivement d'environ 6000 euros/QALYs, 9000 euros/QALYs et 17000 euros/QALYs pour les patients rechuteurs, répondeurs partiels et non-répondeurs.

Afin de pouvoir comparer les différents types de traitement entre eux, un schéma du coût efficacité de chaque traitement pour 3 catégories différentes de patient (A : patients rechuteurs, B : patients répondeurs partiels, C : patients non répondeurs) a été réalisé. (schémas 11)

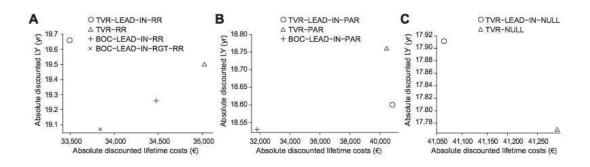


Schéma 11 : Coût-efficacité de chaque mode de traitement pour les catégories de patients A, B, C. En abscisse, coût moyen du traitement pour la durée d'une vie et en ordonnée l'espérance de vie

### L'étude conclue donc :

- pour les patients rechuteurs (graphe A): le rapport coût-efficacité est le meilleur pour la trithérapie incluant le télaprévir « guidé par la réponse ». les 3 autres méthodes de traitement (bocéprévir « guidé par la réponse », télaprévir standard et bocéprévir standard) ont également un rapport coût-efficacité favorable
- pour les patients répondeurs partiels (graphe B) : le rapport coût-efficacité est le meilleur pour la trithérapie incluant le bocéprévir « guidé par la réponse ». Les autres modes de traitements (télaprévir standard et télaprévir « guidé par la réponse») ont néanmoins également un rapport coût-efficacité favorable

- pour les patients non répondeurs (graphe C) : il n'y a pas de résultats d'étude incluant le bocéprévir (l'étude RESPOND-2 n'ayant pas inclus les patients non répondeurs à la bithérapie). Le rapport coût-efficacité reste également favorable pour la trithérapie incluant le télaprévir bien que beaucoup moins intéressant que dans les 2 autres catégories de patients
- pour les patients répondeurs précoces à la trithérapie : le profil coût-efficacité est similaire à celui des patients rechuteurs à la bithérapie (graphe A)
- pour les patients répondeurs lents à la trithérapie : le profil coût-efficacité est similaire à celui des patients non répondeurs à la bithérapie (graphe C)

L'étude conclue que la phase de réponse guidée à la trithérapie pour le bocéprévir et pour le télaprévir permet d'améliorer significativement le rapport coût-efficacité quel que soit la catégorie de patients.

### Les limites de cette étude sont :

- les données sont issues d'essais cliniques randomisés et donc pas directement transférables à une pratique quotidienne où les patients seraient en plus mauvais état général
- le manque de données sur les interactions médicamenteuses avec la trithérapie et
   les effets secondaires à long terme de celle-ci
- les coûts utilisés sont ceux pratiqués en Italie et donc pas directement transposables au marché français
- l'absence de prise en compte du coût pour la prise en charge des effets secondaires liés au traitement et à la prise en charge de ceux-ci (réalisés dans notre étude)
- l'étude se base sur une projection impliquant une espérance de vie d'environ 20 ans et on sait qu'actuellement le traitement de l'hépatite C est en train d'être totalement modifié. Le traitement que l'on proposera dans 20 ans n'est probablement pas celui là

En 2012, l'analyse du rapport cout/efficacité réalisé par le conseil directoire des bénéfices pharmaceutiques australien [58] a abouti à la limitation au cas par cas de l'AMM pour le télaprévir sur le marché australien. Leurs calculs qui se basaient également sur l'étude REALIZE et montraient un rapport cout-efficacité estimé entre 15000 et 45000 dollars/QALY. Cette limitation était essentiellement motivée par le fait que de nouveaux traitements seraient bientôt disponibles pour l'hépatite C et que la prise en charge va être totalement modifié.

# **CONCLUSION**

Le coût du traitement par les inhibiteurs de protéase de première génération incluant la prise en charge des effets secondaires est majoritairement constitué par le coût lié à l'inhibiteur de protéase lui-même. Le coût lié à la prise en charge des effets secondaires et au suivi représentant en moyenne moins de 20% du coût total du traitement.

Cependant nous avons montré au cours de cette étude que le coût total augmente de manière significative au delà de 50000 euros en cas de survenue d'effets secondaires majeurs et notamment d'anémie. Le recours à une prescription d'EPO ainsi que la nécessité de réaliser des transfusions majorent le coût total du traitement de manière statistiquement significative.

Le coût lié aux arrêts de travail pour les patients en activité est également un paramètre important à prendre en compte.

De nouveaux traitements ont récemment été introduits pour la prise en charge des patients atteints d'une hépatite C dans le but d'obtenir l'éradication de cette maladie. Cependant le coût lié à ces traitements est un frein majeur à l'éradication possible de l'hépatite C à l'échelle mondiale.

L'inhibiteur de polymérase analogue nucléotidique, le sofosbuvir lorsqu'il est combiné avec l'interféron pégylé ou d'autres antiviraux à action directe (AAD) affiche des taux de guérisons majeurs (atteignant jusqu'à 90-100% selon les essais cliniques) et une durée de traitement plus courte. Les nouveaux AAD, surtout si ils sont utilisés sans l'interféron pégylé, parviennent à baisser considérablement l'incidence des effets secondaires et des réactions indésirables. De nombreux autres traitements antiviraux à action directe vont entrer sur le marché au cours des prochaines années.

En France, le sofosbuvir est accessible dans le cadre d'une autorisation temporaire

d'utilisation (ATU) pour un coût de 56 000 euros (666 euros le comprimé) pour un traitement de 12 semaines.

Cependant une publication de 2013 lors du congrès de l'IAS (International AIDS Society) a montré que le sofosbuvir n'est pas censé coûter si cher. Il peut être produit sous forme générique pour une infime partie du prix. Le coût de production de 12 semaines de Sofosbuvir en générique coûterait en réalité de 50 à 100 euros. [59]

Les 4 nouveaux inhibiteurs directs antiviraux (daclatasvir, sofosbuvir, faldaprévir, siméprévir) ont les mêmes mécanismes d'action et les mêmes structures moléculaires que les médicaments utilisés pour le traitement du VIH (tout comme le bocéprévir et le télaprévir).

Les auteurs ont classé ces 4 molécules actuellement en phase 3 de développement clinique selon leurs structures moléculaires, leurs poids moléculaires, la dose quotidienne, la complexité de leurs synthèses et leur date possible d'arrivée sur le marché (fin du brevet).

HCV DAA	Patent expiry	Class/daily dose	Total dose (12 w)	Predicted cost (\$)
ribavirin	generic	NRTI/1200mg	84g	\$20-63
daclatasvir	2027	NS5a/60mg	5g	\$10-\$30
sofosbuvir	2029	NtRTI/400mg	34g	\$68-\$136
faldaprevir	2029	PI/120mg	10g	\$100-\$210
simeprevir	2026	PI/150mg	13g	\$130-\$270

[Predicted minimum cost per person of HCV DAAs]

Schéma 12 : Estimation des coûts réels de production des AAD pour une durée de traitement standard

Permettre un accès universel à ces génériques à des prix abordables participerait à l'éradication de l'hépatite C au niveau mondial.

Malheureusement il n'est malheureusement pas évoqué dans cette publication le coût de production concernant le bocéprévir et le télaprévir (inhibiteurs de protéase de 1<sup>ère</sup> génération). Cependant l'étude inclus le faldaprévir et le siméprévir qui sont des inhibiteurs de protéase de 2<sup>ème</sup> génération et donc le coût de production est probablement proche du bocéprévir et du télaprévir. Celui ci s'élève entre 200 et 400 euros pour 12 semaines de traitement

Avec l'arrivée de ces nouveaux traitements, l'OMS a édité de nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'hépatite C en avril 2014. [60]

Chez l'adulte infecté par le VHC de génotype 1, l'OMS recommande d'ajouter les antiprotéases télaprévir (Incivo), ou bocéprévir (Victrelis) à l'association classique d'interféron pégylé et de ribavirine (recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré). Elle indique toutefois que leur coût élevé est un obstacle à la prescription, en particulier dans les pays à faibles revenus.

En ce qui concerne les nouveaux antiviraux de deuxième génération concernant le sofosbuvir, anti-ARN polymérase du VHC, les experts de l'OMS ont conclu que ses bénéfices « dépassaient largement » les risques associés. Pour les génotypes 1,2,3,4 du VHC, le sofosbuvir, en association avec la ribavirine avec ou sans interféron pégylé (en fonction du génotype) devrait remplacer l'interféron pégylé et la ribavirine (Recommandation de niveau élevé, haut niveau de preuve).

Le coût du traitement est, une fois encore, pointé du doigt (plus de 60 000 euros pour le sofosbuvir pour 12 semaines de traitement aux États-Unis). « Les autorités compétentes pourraient ne pas autoriser l'utilisation de ces médicaments dans leur pays en raison de leur prix élevé », souligne l'OMS. Elle précise, toutefois, qu'en février 2014, Gilead Sciences a annoncé que des génériques du sofosbuvir seraient disponibles dans 60 pays à faibles revenus. En mars, le laboratoire a annoncé que le sofosbuvir serait vendu 650 euros pour 12 semaines de traitement en Egypte.

# Bibliographie<sup>1</sup>

- 1 Meffre C, Le Strat Y, Delaroque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. *Prévalence des hépatites B* et C en France en 2004. Saint Maurice, 2006.
- 2 Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 29-30, 10 Juillet 2012.
- 3 Jauffret Roustide M, Couturier E, Le Strat Y, Barin F, Emmanuelli J, Semaille C, et al. *Estimation de la séroprévalence du VIH et VHC et profils des usagers de drogue en France*. Etude InVS-ANRS coquelicot 2004.
- 4 Semaille C, Le Strat Y, Chiron E, Barbier C, Caté L, Chemlal K, et al. *LA prévalence de l'hépatite C chez les personnes détenues en France : Enquête Prévacar 2010. Communication orale (CO-39).*Paris, Septembre 2011.
- 5 Semaille C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D. *Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors*. 82:546-55, 2010.
- 6 Velter A, Barin F, Bouyssou A, Le Vu S, Guinard J, Pillonel J, et al. *Prévalence du VIH et comportement de dépistage des hommes fréquentant les lieux de convivialité gay parisiens*. (45-46):464-7, Prévagay 2009.
- 8 Expertise collective. Hépatite C.Transmission nosocomiale. Etat de santé et devenir de la personne atteinte. Paris, 2003.
- 7 Emmanuelli J, Jauffret-Roustide M. *Epidémiologie du VHC chez les utilisateurs de drogues*. 16-17, 1998-2003.
- 9 Pillonel J, Laperche S. Surveillance des marqueurs d'une infection par le VIH,l'HTLV et les virus de l'hépatite B et C chez les donneurs de sang en France de 1991 à 2000. 46:207-9.
- 10 Roudot, Thoraval F. *Evolution des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite C.* 26:B-138,B-143.
- 11 L., Serfaty. L'hépatite C: histoire naturelle. 129-34, Ruel Malmaison, 2008.

- 12 Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. *Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance*. 461:399-401.
- 13 foie, AFEF Association française pour l'étude du. *Prise de position de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) sur les trithérapies (Peg-IFN*. Paris, 2011.
- 14 Deuffic-Burban S, Mathurin P, Pol S, Larsen C, Roudot-Thoraval F, Desenclos J, Dhumeaux D. *The availability od direct acting antivirals in 2012 : a french model based analysis of the increased number of patients traeted for chronic HCV infection.* Gut 2011.
- 15 Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhleberger U, Siebert U. *HCV burden* in europe: impact of national treatment practices on future HCV-related morbidity and mortality through a modeling approach. 54:S54.
- 16 C., Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite. *Gastroenterol Clin Biol 2002*. 26 No Spec2:B303-20.
- 18 Fartoux L, Chazouilleres O, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. *Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C.* 41:82-7, 2005.
- 17 A., Craxi. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. 2011.
- 19 McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, PediconeLD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. *Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment*. 361:580-93.
- 20 Bourlière M, Ouzan D, Rosenheim M, Doffoël M, Marcellin P, Pawlotsky JM, et al. *Peg interferonalfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in a real life setting : the Hepatys French cohort (2003-2007).*
- 21 Shiffman ML, Morishima C, Dienstag JL, Lindsay KL, Hoefs JC, Lee WM, Wright EC, Naishadham D, Everson GT, Lok AS, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Ghany MG. Effect of HCV RNA suppression during peginterferon alfa-2a maintenance therapy on clinical outcomes in the HALT-C trial. 137:1986-94.

- 22 Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pinchard A, Fontaine H, Pol S. *Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C.* 149: 399-403.
- 23 Saadoun D, Delluc A, Piette JC, Cacoub P. *Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis*. 20:23-8.
- 24 Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, Urban T, Afdhal NH, Jacobson IM, Esteban R, Poordad F, Lawitz EJ, McCone J, Shiffman ML, Galler GW, Lee WM, Reindollar R, King JW, Kwo PY, Ghalib RH, Freilich B, Nyberg LM, Zeuzem S, Poynard. *Tillmann HL, Noviello S, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Goldstein DB, McHutchison JG*. 139:120-9 e18, Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus.
- 25 Zeuzem S, Buti M, Ferenci P et al. Efficacity of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1. J Hepatol, 2006.
- 26 Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. *Identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha 2a therapy*. Hepatology, 2006.
- 28 Famik H, Large CM, Sarrazin C, Kronenberg B, Zeuzem S, Hermann E. *Meta-analysis shows* extended therapy improves response of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010.
- 27 Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al. *Peginterferon alfa2/ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis*C genotypes 1 and 4 patients with slow virologic response. Gastroenterology, 2010.
- 29 Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, et al. *Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48* or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. Hepatology, 2010.
- 30 Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. *Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3*. N Eng J Med, 2007.
- 31 Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, Moreno-Otero R, Carrilho F, Schmidt W, Berg T, McGarrity T, Heathcote EJ, Goncales F, Diago M, Craxi A, Silva M, Bedossa P, MukhopadhyayP, Griffel L, Burroughs M, Brass C, Albrecht J. *Peginterferon alfa-2b and ribavirin:*

- effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. 136:1618-28 e2.
- 32 McHuntchinson JG, Ware JE Jr, Bayliss MS, et al. *The effects of interferon alfa 2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity*. J Hepatology, 2001.
- 33 Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, Wright TL, Fried M.

  Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing

  peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. 5:124-9.
- 34 McHuntchinson JG, Manns M, Patel K, et al. *Adherence to combination therapy enhances* sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterolgy, 2002.
- 35 Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourliere M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, PawlotskyJM, Zeuzem S. *Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection*. 360:1839-50.
- 36 Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, Galati JS, Gordon SC,Ravendhran N, Rossaro L, Anderson FH, Jacobson IM, Rubin R, Koury K, Pedicone LD, Brass CA,Chaudhri E, Albrecht JK. *Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection(SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial.* 376:705-16.
- 38 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Zeuzem S. *ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection*. 364:2405-16.
- 37 Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. *Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection*. 364:1195-206.
- 39 Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, Bzowej N, Muir AJ, Adda N, Bengtsson L. *Telaprevir substantially improved SVR rates accross all IL28B genotypes in the advance trial.* 54:S543.
- 40 Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski M, Poynard T. IL28B

- polymorphisms predicts virological response in patients with hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir combination therapy. 54:S6.
- 41 McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, Zeuzem S, Reesink HW, Garg J, Bsharat M, George S, Kauffman RS, Adda N, Di Bisceglie AM. *Telaprevir for previously treated chronic HCV infection*. 362:1292-303.
- 42 Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G. *REALIZE Study Team Telaprevir for retreatment of HCV infection*. 364:2417-28.
- 43 Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. *Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection*. 364:1207-17.
- 44 Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Albrecht JK, Brass CA. *Boceprevir in addition* to standard of care enhanced SVR in hepatitis C virus genotype-1 with advanced fibrosis/cirrhosis: subgroup analysis of SPRINT-2 and RESPOND-2 studies. 54:S4.
- 45 Berg T, Andreone P, Pol S, Roberts SK, Younossi ZM, Diago M, Lawitz E, Focaccia R, Foster GR, Horban A. *Predictors of virologic response with telaprevir-based combination treatment in HCV genotype 1-infected patients with prior peg-ifn/ribavirin failure : post-hoc analysis of the phase III REALIZE study.* 54:A32.
- 46 Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz E, Roberts S, Younossi Z. Similar SVR rates in IL28B CC, CT or TT prior relapser, partial or null-responder patients treated with telaprevir/peg-IFN/ribavirin: retrospective analysis of the REALIZE study. 54:S6.
- 48 Sulkowski M, Reddy KR, Afdhal NH, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Pockros PJ. *Anemia has no effect on efficacy outcomes in treatment-naive patients who received telaprevir-based regimen in ADVANCE and ILLUMINATE phase 3 studies*. 54:S195.
- 47 Sulkowski M, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Reddy KR, Harrison SA. *Anemia during* treatment with peginterferon alfa-2B/ribavirin with or without boceprevir is associated with higherSVR rates: analysis of previously untreated and previous-treatment-failure patients.

- 49 Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, Wright T, Younossi Z,Goon BL, Tang KL, Bowers PJ. *Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study.* 126:1302-11.
- 50 Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, Reddy KR, McCone J, Lee WM, Herrine SK, Harrison SA,Poordad FF, Koury K, Deng W, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, McHutchison JG. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. 139:1602-11, 1611 e1.
- 51 INCIVO® 375 mg, comprimé pelliculé AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION(ATU) DITE DE COHORTE (N°324). Résumé du rapport de synthèse N°3. Période du 03 janvier au 28 septembre 2011 étendue au 28/10/2011 pour les données de pharmacovigilance.
- 52 BOCEPREVIR SCHERING-PLOUGH 200 mg, gélules. Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). MSD France 34, avenue Léonard de Vinci 92 400 Courbevoie.
- 53 Thorlund K, Druyts E, El Khoury C, et al. Budget impact analysis of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C genotype 1 infection. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 349-359 (2012).
- 54 Calogero Cammà, Salvatore Petta, Guiseppe Cabibb, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for previously treated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*, *59*, 658-666. (2013).
- 55 MIMS. MIMS: Prescription drug database and drug prescribing guide (2012). Disponible sur : http://www.mims.co.uk/.
- 56 Cooper C, Druyts E, Thorlund K, et al. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. *Therapy Clinical Risk Manager*, 8:105–130.
- 58 Telaprévir 375 mg. Public Summary Document. PBAC Meeting (July 2012).
- 57 Cooper C, Lester R, Thorlund K, et al. Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis. *QJM* (2012).

- 59 A.Hill, S.Khoo, B.Simmons, N.Ford. What is the minimum cost per person to cure HCV? 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (2013).
- 60 Guidelines for the screening care and treatment of persons with hepatitis C infection. OMS (Avril 2014).
- 61 Vierling JM, Flamm SL, Gordon SC, Lawitz E, Bronowicki JP, Davis M, Yoshida EM, Pedicone L, Deng W, Treitel MA. *Efficacy of boceprevir in prior null responders tp Peg-interferon-Ribavirin : the PROVIDE study.* 54: A931.

RESUME en français : Nous avons réalisé une étude comprenant la totalité des patients traités par inhibiteur de protéase de première génération inclus dans une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte entre mars 2011 et mars 2012. L'étude inclut 85 patients en relevant l'ensemble des effets secondaires survenus au cours du traitement et le coût lié à leur prise en charge.

La totalité du coût a été étudiée avec notamment le coût lié au traitement luimême, à la prise en charge d'une éventuelle anémie, au transport pour se rendre en consultation ou en hospitalisation, aux arrêts de travail, à la prise en charge par un infirmier à domicile.

Le coût total du traitement a été en moyenne de 47121 euros pour les patients traités par le télaprévir et de 49630 euros pour les patients traités par le bocéprévir.

Ce coût est essentiellement représenté par le coût du traitement médicamenteux (environ 85% du coût total).

Nous avons par la suite comparé notre étude à deux autres études s'intéressant au coût du traitement par les inhibiteurs de protéase de première génération.

TITRE et RESUME en anglais : Real cost for the treatment of chronic hepatitis C with first generation of virus protease inhibitors

Our study is about the real cost of the first generation protease inhibitors used in the treatment of chronic hepatitis C.

We had included in our study all kind of cost linked to the treatment including side effects and the cost for treating them.

The average cost with telaprevir is 47121 euros and with boceprevir the average is 49620 euros.

The global treatment cost is for 85% from the treatment itself.

We performed a comparison with 2 others studies who were interested in the first generation of protease inhibitor's cost.

DISCIPLINE:

Médecine générale

### MOTS-CLES:

1 Télaprévir2 Bocéprévir

3 Coût4 Hépatite C

5 Inhibiteur de protéase

6 Patients rechuteurs

7 Coût/Efficacité

8 Effets secondaires

## UFR des SCIENCES MEDICALES Bordeaux 2

Université Victor Segalen Bordeaux 2 Département de médecine générale 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex