



Impact budgétaire de l'élimination de l'hépatite C en France : comparaison de 3 stratégies de dépistage et d'accès au traitement

Marie Najean

► To cite this version:

Marie Najean. Impact budgétaire de l'élimination de l'hépatite C en France : comparaison de 3 stratégies de dépistage et d'accès au traitement. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03173909

HAL Id: dumas-03173909

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03173909>

Submitted on 18 Mar 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 221

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact budgétaire de l'élimination de l'hépatite C en France :
comparaison de 3 stratégies de dépistage et d'accès au traitement

Présentée et soutenue publiquement
le 16 octobre 2019

Par

Marie NAJEAN

Née le 7 janvier 1993 à Paris

Dirigée par M. Le Docteur Nathanaël Kabore

Jury :

Mme Le Professeur Isabelle Durand-Zaleski, PU-PH Présidente

M. Le Professeur Fabrice Carrat, PU-PH

M. Le Professeur Stanislas Pol, PU-PH

Mme. Le Docteur Valérie Hervé-Bannier

M. Le Docteur Marc Bourlière

Remerciements

A Madame le Professeur Isabelle Durand-Zaleski, qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

A Monsieur le Professeur Fabrice Carrat. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse pour apporter votre expertise concernant l'épidémiologie dans le domaine de l'hépatite C et de ses traitements innovants.

A Monsieur le Professeur Stanislas Pol, que je rencontre enfin à l'occasion de cette thèse, après toutes ces années à avoir entendu parler du fameux « Stan ». Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse pour apporter votre point de vue clinique à l'évaluation de ce travail.

A Madame le Docteur Valérie Hervé-Bannier. Merci de m'avoir accueillie dans votre département et de m'avoir permis de travailler sur ce sujet qui m'intéresse tant.

A Monsieur le Docteur Marc Bourlière. Merci de t'assurer que je garde les pieds sur terre en me demandant des nouvelles de ma thèse le jour de mon mariage.

A Nathanaël. Merci pour ta pédagogie et pour ton encadrement lors de mon stage, qui se prolonge avec ce travail.

A Fabrice Ruggeri. Merci de m'avoir proposé ce sujet et de nous avoir consacré un peu de temps avec Nathanaël pour nous permettre d'y voir plus clair au début.

A Olivier Cristeau. Je vous remercie pour le temps que vous avez pu nous consacrer afin de nous permettre de trouver notre voie dans ce modèle, à travers toutes ces feuilles Excel.

A Isabelle. Merci pour ton organisation, ta pédagogie et ton implication auprès de tes étudiants. Tu as su transmettre ta passion pour l'évaluation médico-économique.

A Marguerite. Merci de m'avoir convaincue de rejoindre le master après une discussion dans laquelle j'ai mentionné par hasard que l'EME m'intéressait. Merci pour cette année passée avec toi dans le bureau 72, le vrai, l'original ; tu m'as aidée à supporter les craquages avec R, SAS, ou les autres sources de frustration, j'ai l'impression que cette année est passée comme un éclair et je n'en garde que les bons souvenirs.

A la promo SP Paris 2016/2017. Merci d'être vraiment la meilleure promo, avec le meilleur whatsapp pour les astuces sur R, les apéros, les blagues de stats, les délires de Camille le libertin... Mais où est donc passé le WhiSPI ???

A la team la Ciotat, dans ma vie depuis le début de cette aventure médicale, ou presque. Il est bien difficile d'écrire un simple mot de remerciement pour résumer la place que vous tenez dans ma vie, dans les meilleurs moments comme dans les plus difficiles. Vous êtes ma deuxième famille, qui s'agrandit au fur et à mesure. On peut être fiers de nous et du chemin qu'on a parcouru ensemble !

Enfin bien sûr, à la famille. Rien n'aurait été possible sans vous. Papa, Maman, merci de m'avoir accompagnée tout ce temps et ainsi de m'avoir permis de cultiver ma soif de connaissances à travers le monde, notamment à Londres et à Dallas, mais aussi à travers tous les voyages que nous avons faits en famille, et en me soutenant ici à Paris. Merci à Ty, les concours ont commencé et se sont achevés dans l'ambiance studieuse de ton appartement, sous tes soins. Merci à Carine, Nico et Judith, qui m'ont accueillie dans leur famille avec tant de bienveillance. Merci à Pierre, heureusement que tu es là pour me supporter, me soutenir et m'encourager, je sais que ce n'est pas toujours facile. C'est aussi en grande partie grâce à toi que j'ai été capable d'arriver jusqu'ici, je suis très chanceuse de t'avoir.

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	5
AVERTISSEMENT	8
INTRODUCTION.....	9
PREMIERE PARTIE : ETAT DES LIEUX	12
CHAPITRE 1 : L'HEPATITE C.....	12
A. PHYSIOPATHOLOGIE, PRESENTATION CLINIQUE ET COMPLICATIONS	12
B. ÉPIDEMIOLOGIE, DEPISTAGE, POPULATIONS TOUCHEES	18
CHAPITRE 2 : LES TRAITEMENTS DISPONIBLES	24
A. DE L'INTERFERON AUX ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE.....	24
B. SCHEMA THERAPEUTIQUE ET POPULATIONS ELIGIBLES AUX TRAITEMENTS	30
C. DES TRAITEMENTS QUI POSENT LA QUESTION DE LA SOUTENABILITE POUR LE SYSTEME DE SANTE.....	33
CHAPITRE 3 : LES ENJEUX DE L'ERADICATION	35
A. ENJEU DE SANTE PUBLIQUE : ERADICATION D'UNE MALADIE TRANSMISSIBLE	35
B. ENJEU ECONOMIQUE : L'ACCES AUX AAD EN FRANCE ET DANS LE MONDE.....	38
C. ENJEU POLITIQUE : VOLONTE D'ELIMINATION DE L'OMS ET DE LA FRANCE	42
PARTIE 2: MODELISATION ET RESULTATS	48
CHAPITRE 1 : PRESENTATION DU MODELE D'INACTION.....	48
A. CONTEXTE ET REALISATION	48
B. CHOIX STRUCTURANTS DU MODELE	49
C. DONNEES IMPLEMENTEES DANS LE MODELE : ETATS DE SANTE, PROBABILITES DE TRANSITION, ET VALORISATION DES ETATS.....	54
CHAPITRE 2 : RESULTATS DE L'ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE	57
A. RESULTAT DU SCENARIO N°1.....	57
B. SCENARIO N°2 : DES EFFORTS MODERES POUR APPROCHER L'ELIMINATION	58
C. SCENARIO N°3 : UNE POLITIQUE AMBITIEUSE POUR ATTEINDRE L'ELIMINATION EN 2025	59
CHAPITRE 3 : ANALYSES DE SENSIBILITE	63
A. CHOIX DE L'HORIZON TEMPOREL.....	63
B. PRIX FACIAL ET PRIX REEL	66
C. PRIX DES TESTS DIAGNOSTICS	68
PARTIE 3 : DISCUSSION	70
CHAPITRE 1 : FORCES ET LIMITES DE LA MODELISATION	70
A. POINTS FORTS	70
B. LE MODELE DE MARKOV, UN CHOIX METHODOLOGIQUE DISCUTABLE	71
C. LES RESULTATS DE LA MODELISATION NE REFLETENT PAS VERITABLEMENT LE COUT DE L'ELIMINATION	75
CHAPITRE 2 : PROGRAMME DE SANTE PUBLIQUE A METTRE EN PLACE POUR AUGMENTER LE DEPISTAGE.....	78

A. RENFORCER LES MOYENS DE DEPISTAGE	78
B. FACILITER LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SOCIALE	80
C. ENCOURAGER LA POPULATION A PARTICIPER AU DEPISTAGE	82
CONCLUSION	86
BIBLIOGRAPHIE	90
ANNEXE 1	95

Table des illustrations

Figure 1 : Mortalité due aux hépatites, à la tuberculose, au VIH et au paludisme dans le monde, par année	9
Figure 2 : Aspect macroscopique d'une cirrhose à la coupe	14
Figure 3 : Histoire naturelle de l'infection par le VHC	15
Figure 4 : Algorithme de dépistage de l'hépatite C au sein des populations à risque ciblées .	16
Figure 5: Incidence mondiale de l'hépatite C par région OMS en 2015	19
Figure 6 : Proportion d'injections réutilisant du matériel non stérilisé dans un contexte de soins en 2010	20
Figure 7 : Efficacité des traitements de l'hépatite C : proportion de patients atteignant la RVP	27
Figure 8 : Chronologie de l'arrivée sur le marché des AAD en France	29
Figure 9 : Nombre de patients ayant initié un traitement par AAD par trimestre et périmètre de prise en charge	32
Figure 10 : Evolution entre 2014 et 2017 du coût moyen de traitement par AAD pour 12 semaines.....	41
Figure 11 : Montant annuel des remises sur les médicaments et les dispositifs médicaux	42
Figure 12 : Cascade de soin	43
Figure 13 : Schéma de la population du modèle. L'infection par le VHC est représentée par la couleur rouge.	52
Figure 14 : Schéma de la structure de la population prévalente en 2019	53
Figure 15 : Coûts cumulés pour chaque stratégie en analyse principale	62
Figure 16 : Modèle de Markov utilisé pour évaluer l'efficacité d'un AAD	72
Figure 17 : Typologie des modèles d'évaluation médico-économique	73
Figure 18 : Densité de laboratoires de biologie médicale (publics et privés) par habitant	79
Figure 19 : Prévalence de l'hépatite C, proportion de la population dépistée et traitée dans l'Union Européenne en 2015	87

Liste des abréviations

AAD	Antiviral d'Action Directe
Ac	Anticorps
AFEF	Association Française pour l'Etude du Foie
AIB	Analyse d'Impact Budgétaire
ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANRS	Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CA HT	Chiffre d'Affaires Hors Taxe
CAARUD	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CeGIDD	Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
COMEDE	Comité pour la santé des exilés
CSAPA	Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSBM	Consommation de Soins et Biens Médicaux
CT	Commission de la Transparence
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DGS	Direction Générale de la Santé
DREES	Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
DSS	Direction de la Sécurité Sociale
ENIPSE	Équipe nationale d'intervention en prévention et santé pour les entreprises
GERS	Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques
HAS	Haute Autorité de Santé
IFN	Interféron
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
INCa	Institut National du Cancer

Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONDAM	Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie
PASS	Permanences d'Accès aux Soins de Santé
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PLFSS	Plan de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Year</i>
RDCR	Ratio Différentiel Coût/Résultat
RVP	Réponse Virologique Prolongée
SMR	Service Médical Rendu
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
TROD	Test Rapide d'Orientation Diagnostique
UDIV	Usagers de Drogue Intraveineuse
URPS	Union Régionale de Professionnels de Santé
USMP	Unité Sanitaire en Milieu Pénitentiaire
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHO	<i>World Health Organization</i>

AVERTISSEMENT



Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

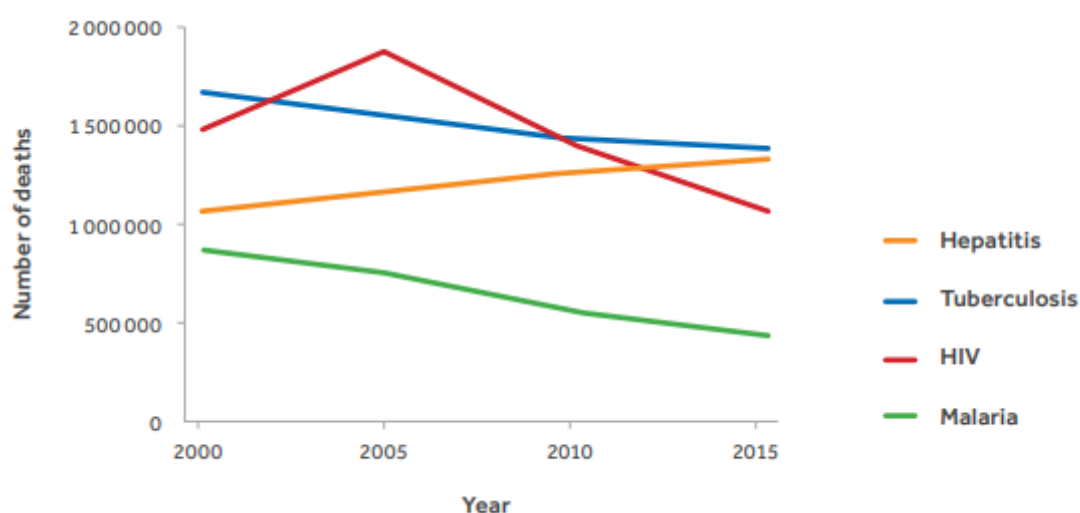
Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

Introduction

Avec plus de 70 millions de personnes infectées dans le monde, responsable de cirrhose, cancers et décès, le virus de l'hépatite C représente un important fardeau de santé publique. Contrairement aux trois grandes menaces de santé publique infectieuses que sont la tuberculose, le VIH et le paludisme, la mortalité liée aux hépatites, dont l'hépatite C, n'a pas diminué mais a connu une croissance constante depuis le début des années 2000.

Figure 1 : Mortalité due aux hépatites, à la tuberculose, au VIH et au paludisme dans le monde, par année



Source : WHO, Global Hepatitis Report

Dans les années 1990 et 2000, le traitement de l'hépatite C a fait appel à des molécules parfois mal tolérées, dont l'efficacité était comprise entre 66% et 75% selon le génotype concerné et le stade de la maladie, et le traitement durait entre 6 et 12 mois. Une révolution thérapeutique a cependant eu lieu avec le développement du sofosbuvir, premier antiviral d'action directe (AAD), permettant un traitement de l'infection plus efficace, mieux toléré et plus rapide.

En 2014, suite à la mise sur le marché de SOVALDI® (sofosbuvir) qui a introduit un bouleversement de la prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique C, le collège de la HAS a publié une recommandation sur la prise en charge de l'hépatite C par les AAD. Dans cette publication, le collège mentionne déjà l'espoir de voir un jour l'éradication de cette maladie grâce aux nouveaux traitements disponibles :

« Les progrès intervenus ces dernières années dans le traitement de l'hépatite C et la mise à disposition de nouvelles combinaisons thérapeutiques suscitent de nouvelles interrogations quant aux orientations de la lutte contre le VHC.

Dans ce cadre, deux objectifs peuvent être assignés à la stratégie de prise en charge de l'hépatite C :

- Réduire la morbi-mortalité des patients en obtenant une guérison virologique (bénéfice individuel);*
- Eradiquer le VHC au niveau collectif.*

Ces deux objectifs nécessitent des moyens différents et la poursuite d'un seul de ces objectifs ne garantit pas d'atteindre le second, en particulier à court et moyen terme : si l'accent n'est mis que sur l'éradication, les malades traités tardivement continueront à voir leur maladie hépatique évoluer et si l'accent n'est mis que sur la réduction de la morbi-mortalité, le traitement peut être mis en œuvre plus tardivement, avec un risque de nouvelles contaminations. »

Avec l'arrivée de nouvelles molécules et une efficacité du traitement proche de 100%, l'éradication du VHC semble à portée de main, à condition de se donner les moyens d'atteindre cet objectif. En effet, les particularités de cette maladie exigent de prendre des mesures de santé publique ambitieuses pour la dépister, et les nouveaux traitements disponibles sont des médicaments onéreux, qui exigent des moyens financiers considérables pour traiter tous les patients. Ainsi, le problème sanitaire que représentait l'hépatite C est devenu un problème de régulation économique. Ces nouveaux traitements ont été l'objet de nombreuses études médico-économiques et ont challengé les systèmes de santé dans le monde entier [1]–[4]. Les décideurs à travers le monde ont eu besoin de s'appuyer sur des analyses d'impact budgétaire afin d'anticiper les dépenses liées à l'arrivée de ces traitements sur le marché, et de garantir l'accès des patients à cette nouvelle technologie de santé tout en s'assurant de la soutenabilité de leur système de santé. La prise en charge de l'hépatite C est alors devenue également un problème de politique de santé et d'accès au traitement.

Prenant en compte ces obstacles, le collège de la HAS conclut ainsi sa recommandation :

“Considérant les informations à sa disposition, le Collège de la HAS considère que les conditions d'une stratégie d'éradication collective du VHC ne sont pas réunies.

Cet objectif devrait être envisagé seulement dans une stratégie globale de santé publique qui nécessiterait d'assurer le dépistage de tous les patients, un accès facilité au traitement pour tous les malades et l'absence de réinfection entre malades, et d'envisager une modification des infrastructures de prise en charge des patients. L'intérêt et la faisabilité d'une telle stratégie mériteraient d'être évalués dans le cadre d'une recommandation de santé publique émise par la Haute Autorité de Santé.”

Recommandation du Collège : Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD)

Quelques années après cette analyse, encouragée par l'efficacité « en vie réelle » des AAD et le développement de nouvelles molécules, en 2016 l'Organisation Mondiale de la Santé a fixé comme objectif l'élimination de la menace de santé publique causée par les hépatites virales à l'horizon 2030, tandis que le Ministère chargé de la santé en France proposait la même année d'éliminer l'hépatite C en France pour l'horizon 2025.

L'objectif de ce travail est d'identifier les moyens, notamment financiers, à engager afin d'atteindre l'objectif de l'élimination de l'hépatite C en France pour 2025, à travers une analyse d'impact budgétaire comparant trois stratégies différentes :

- Une stratégie se basant sur la situation en 2018,
- Une stratégie ambitieuse pour éliminer l'hépatite C rapidement et atteindre l'objectif d'élimination en 2025,
- Une stratégie intermédiaire.

Première partie : Etat des lieux

De par son mode de transmission, son évolution et sa prise en charge, l'hépatite C est une pathologie complexe. Un état des lieux de l'épidémiologie et de la prise en charge (passée et actuelle) est nécessaire afin de bien comprendre les enjeux sanitaires, économiques et politiques liés à cette maladie.

Chapitre 1 : L'hépatite C

Avec le développement de tests diagnostiques spécifiques à l'hépatite A et à l'hépatite B dans les années 1970, il est devenu évident que les nombreux cas d'hépatite post-transfusionnelle n'étaient dus à aucun de ces deux virus, mais à un autre virus, dit « non-A non-B ». C'est en 1989 que le virus de l'hépatite C a été enfin identifié [5]. Le virus de l'hépatite C (VHC) appartient à la famille des Flavivirus ; c'est un virus enveloppé de 60 nm dont le génome est un ARN simple brin de polarité positive, d'environ 9 400 nucléotides. Il en existe 6 géotypes différents.

A. Physiopathologie, présentation clinique et complications

Le VHC est transmis par voie sanguine et sexuelle, par contact direct ou par contact avec un objet contaminé. Le risque de transmission sexuelle est considéré comme extrêmement faible chez les couples hétérosexuels stables, mais peut être augmenté en cas de rapports sexuels traumatiques (en particulier chez les homosexuels masculins atteints par le VIH). Jusque dans les années 1990, la transmission du VHC s'est faite principalement par transfusion, cependant la découverte du virus et la mise au point de tests pour en détecter la présence ont permis d'enrayer la transmission lors d'intervention médicales dans les pays développés. Dans les pays en voie de développement il arrive encore que des transmissions aient lieu lors de transfusions ou d'utilisations de matériel médical souillé.

Actuellement, la principale voie de transmission est le partage de seringue par les usagers de drogues, en particulier dans les pays développés.

Il existe également un risque de « transmission verticale » : le risque de transmission de la mère à l'enfant est de l'ordre de 5% mais il est multiplié par 4 en cas d'infection associée par le VIH.

L'allaitement est cependant possible sans risque s'il n'existe pas de lésion du mamelon, car le virus n'est pas transmis par le lait maternel.

Après l'infection, la phase d'incubation dure 7 à 8 semaines en général. Une hépatite aiguë fait suite à cette phase d'incubation mais elle passe très souvent inaperçue : elle est asymptomatique dans 80% des cas. Lorsqu'elle est symptomatique, les symptômes ne sont pas spécifiques : on peut constater fatigue, nausées, douleurs de l'hypochondre droit, qui peuvent être suivies par l'apparition d'urines foncées et d'un ictère. Ces symptômes sont semblables à ceux observés au cours d'autres hépatites virales et durent généralement de 2 à 12 semaines. L'évolution vers une hépatite fulminante est exceptionnelle.

Après l'hépatite aiguë, la guérison est spontanée dans 15% à 30% des cas (par clairance spontanée du virus ou absence de réplication virale).

Dans 70 à 85% des cas, l'infection évolue vers la chronicité. Le virus de l'hépatite C provoque une inflammation hépatique et une fibrose, due au tissu cicatriciel qui va remplacer les cellules hépatiques. Dans l'infection chronique, le score Metavir permet d'évaluer l'activité de l'inflammation (donc sa rapidité d'évolution) et la fibrose (c'est-à-dire les lésions déjà existantes). Le score Metavir est utilisé pour apprécier l'évolution des lésions et pour poser les indications thérapeutiques.

Tableau 1 : Classification histologique Metavir

Activité, classée en grades	– A0 = sans activité – A1 = activité minime – A2 = activité modérée – A3 = activité sévère
Fibrose, classée en stades	– F0 = sans fibrose – F1 = fibrose portale sans septa – F2 = fibrose portale et quelques septa – F3 = fibrose septale sans cirrhose – F4 = cirrhose

D'après Abrégé d'hépto-gastro-entérologie et de chirurgie digestive 3ème édition

L'infection chronique va évoluer vers la cirrhose hépatique dans 10-20% des cas en 20 ans. Histologiquement, la cirrhose est définie par une *désorganisation diffuse de l'architecture*

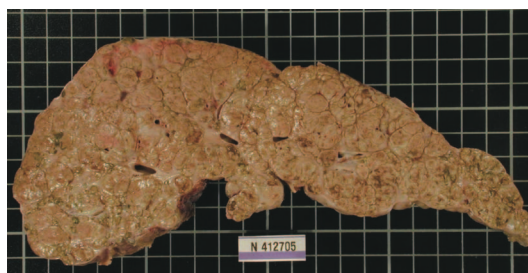
hépatique, avec une fibrose annulaire délimitant des nodules d'hépatocytes en amas (les nodules de régénération). La sévérité de la cirrhose est évaluée par le score Child-Pugh.

Tableau 2 : Score Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine (μmol/l)	<35	35-50	>50
Albumine (g/l)	>35	28-35	<28
TP	>50%	40-50%	<40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)
Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points : Child-Pugh A (5-6 points) : survie à 1 an de 100% Child-Pugh B (7-9 points) : survie à 1 an de 80% Child-Pugh C (10-15 points) : survie à 1 an de 45%			

D'après Abrégé d'hépto-gastro-entérologie et de chirurgie digestive 3ème édition

Figure 2 : Aspect macroscopique d'une cirrhose à la coupe

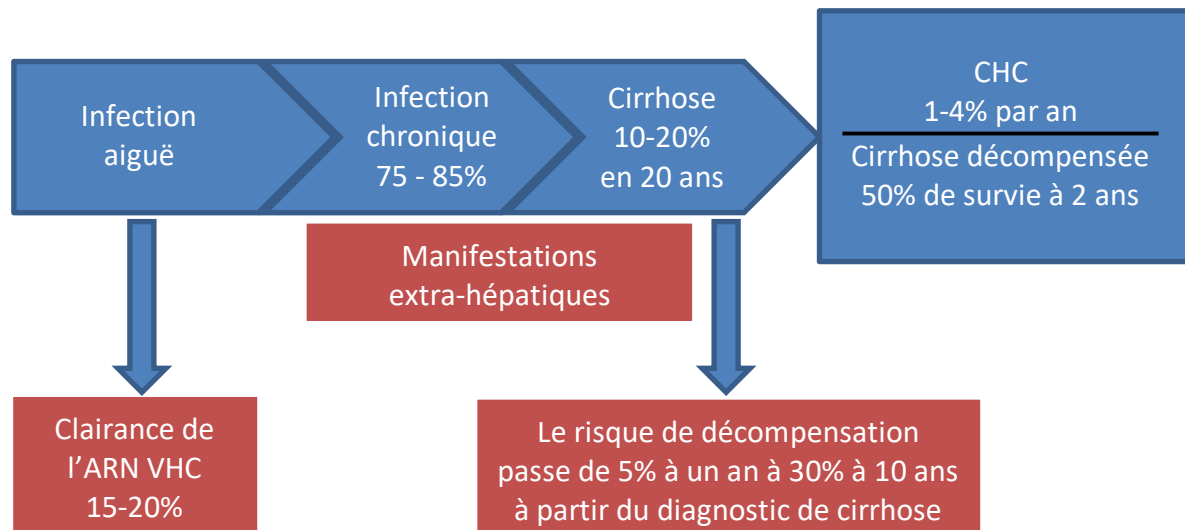


Source : Campus d'Hépto-gastro-entérologie

La cirrhose hépatique a un risque d'évolution vers le carcinome hépato-cellulaire (CHC) de 1 à 3% par an. La probabilité d'évolution vers le CHC est d'autant plus importante qu'il existe des comorbidités telles que l'âge, la consommation excessive d'alcool, le syndrome métabolique, ou l'immuno-dépression (particulièrement en cas de co-infection par le VIH).

En dehors de l'atteinte hépatique, le VHC peut être responsable de manifestations extrahépatiques, qui peuvent être des indications de traitement : vascularites cryoglobulinémiques, lymphomes, maladies auto-immunes.

Figure 3 : Histoire naturelle de l'infection par le VHC



D'après Chen SL, Morgan TR, Int J Med Sci 2006;3;47-52

Le premier marqueur de l'infection par le VHC est l'apparition d'ARN viral, témoin de la réplication virale, détectable dans le sérum par PCR dès la première semaine après la contamination. Les anticorps anti-VHC (Ac anti-VHC), témoins d'un *contact* avec le virus, sont en règle générale détectés 12 semaines après le contage.

Recommandations de la HAS pour le dépistage de l'hépatite C :

La première étape pour le dépistage de l'hépatite C est la **sérologie** :

- En cas d'Ac anti-VHC négatifs, le résultat du dépistage est l'absence de contact avec le VHC (sauf infection récente avant séroconversion ou immunodépression sévère).
- En cas d'Ac anti-VHC positifs, le contrôle de la sérologie est recommandé par un nouveau test immuno-enzymatique avec un autre réactif sur un deuxième prélèvement.

En cas de sérologie de contrôle positive sur le deuxième prélèvement, le résultat à annoncer est le contact avec le VHC.

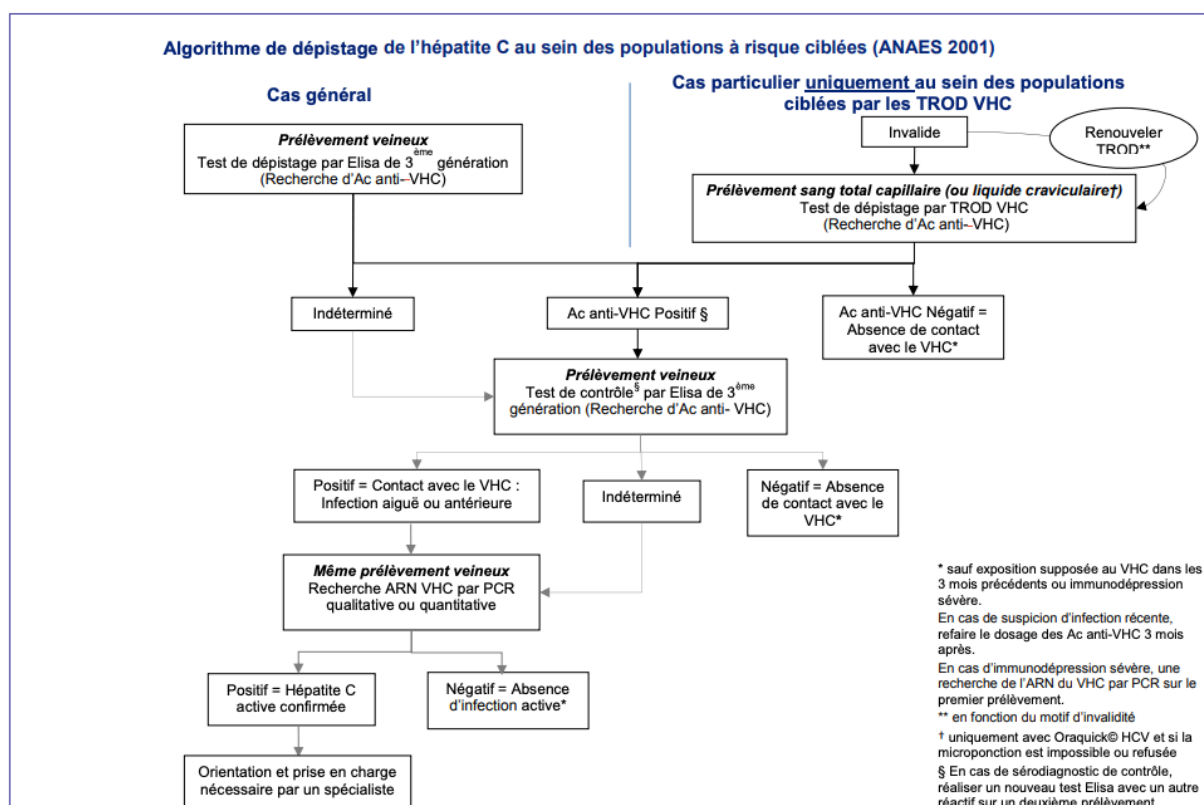
Une fois le contact avec le virus confirmé, la HAS recommande la **recherche de l'ARN** du VHC par PCR qualitative ou quantitative sur le deuxième prélèvement. Une recherche d'ARN du VHC positive confirme la présence d'une infection active.

En cas d'hépatite guérie (par guérison spontanée ou suite à un traitement), les Ac anti-VHC sont positifs tandis que la recherche d'ARN viral par PCR est négative car le virus a été éliminé.

Si on retrouve de l'ARN viral chez un patient qui a été guéri, il s'agit d'une réinfection.

Il est possible toutefois de se retrouver confronté à des résultats « faux-négatifs » car le premier test recherche les anticorps, qui apparaissent 12 semaines après la contamination. En cas de résultat négatif mais de conduite à risque dans les 3 mois précédant la sérologie, il est conseillé de répéter le test dans les mois qui suivent.

Figure 4 : Algorithme de dépistage de l'hépatite C au sein des populations à risque ciblées



Source : rapport HAS sur le dépistage de l'hépatite C

Ce mode de dépistage est contraignant car il nécessite un passage en laboratoire de biologie médicale et deux prélèvements sanguins, or les populations les plus touchées par le VHC peuvent avoir des difficultés d'accès à des structures de soins telles que des laboratoires et avoir un capital veineux détérioré, rendant les prélèvements difficiles. Plusieurs autres méthodes de

dépistage ont été développées, afin de rendre le dépistage plus pratique, plus rapide, et ainsi plus efficace.

Pour la détection des Ac anti-VHC, des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont disponibles sur le marché depuis plusieurs années mais leur place dans le dépistage est encore mal définie. A la demande de la Direction Générale de la Santé, la HAS a évalué la place de ces TROD dans un rapport en 2014 [6].

Le rapport de la HAS a conclu que le test Oraquick® HCV était le plus étudié de tous les tests disponibles en France à l'époque, et était également celui qui présentait les meilleures performances sur sang total capillaire parmi les tests disponibles. Sur sang total, sa sensibilité variait de 95,9% à 99,1% en fonction des études, et sa spécificité variait de 98,8% à 100,0%. Sur liquide cravicaire, sa sensibilité variait de 90,8% à 97,8%, et sa spécificité de 95,8% à 100%.

Ce test est particulièrement adapté à la population d'usagers de drogues, qui ont un capital veineux limité, car il ne nécessite pas forcément de prélèvement sanguin. En effet le test Oraquick® peut être réalisé sur plusieurs matrices biologiques d'intérêt : sérum, plasma, sang capillaire, ou liquide cravicaire. De ce fait, le prélèvement est facile et rapide, il peut se faire au cabinet ou même sur les lieux de consommation de drogues par exemple, ce qui le rend idéal pour un dépistage à grande échelle.

Le groupe de la HAS a cependant souligné une moindre sensibilité et une moindre spécificité des TROD VHC par rapport au test de dépistage par méthode immuno-enzymatique (Elisa). Un nombre supérieur mais limité de faux négatifs et de faux positifs est donc consenti eu égard aux autres avantages présentés par les TROD par rapport au test conventionnel : rapidité de rendu des résultats limitant les non-rendus liés au délai d'attente existant dans le dispositif classique, simplicité du dépistage et facilité d'utilisation, acceptabilité, possibilité de dépister des personnes avec accès veineux difficile, facilité d'accès au dépistage dans un cadre médicalisé ou non médicalisé et par le biais d'actions « hors les murs ».

Étant données les meilleures performances rapportées sur sang total capillaire, celui-ci reste à privilégier par rapport au liquide cravicaire. Cependant, le dépistage par Oraquick® HCV à partir de liquide cravicaire reste utile dès lors que le prélèvement capillaire est impossible ou refusé par la personne.

A l'issu de ce travail, le groupe de travail a considéré que les TROD pouvaient être utilisés en première intention pour certaines populations chez lesquelles ils apparaissent plus adaptés (sous

réserve d'une information éclairée sur leurs limites de sensibilité et spécificité, et sur la confirmation diagnostique qui reste indispensable en cas de positivité et impose un prélèvement veineux).

En cas de positivité du TROD, le groupe de travail a considéré qu'un contrôle systématique de la sérologie par un test immuno-enzymatique devait être réalisé à partir d'un prélèvement veineux, afin de confirmer le résultat du TROD par la méthode de référence.

En cas d'Ac anti-VHC positifs dans le sérum, et s'agissant d'un test à visée confirmatoire, le groupe de travail n'a pas maintenu la nécessité du contrôle de la sérologie par un nouveau test immuno-enzymatique avec un autre réactif sur un deuxième prélèvement. En cas d'Ac anti-VHC positifs, la détermination du caractère actif de l'infection par recherche de l'ARN du VHC sur le même prélèvement veineux est nécessaire.

Les techniques de détection de l'ARN ont également évolué pour être plus rapides et plus pratiques. Le test Xpert® HCV Viral Load de l'entreprise Cepheid par exemple, permet de quantifier la charge virale en moins de deux heures. Le dispositif Xpert® HCV VL Fingerstick permet quant à lui d'obtenir des résultats sur sang capillaire en moins d'une heure. Ces méthodes sont cependant plus onéreuses et donc moins répandues. La place de ces méthodes dans la stratégie diagnostique n'a pas été évaluée par la HAS.

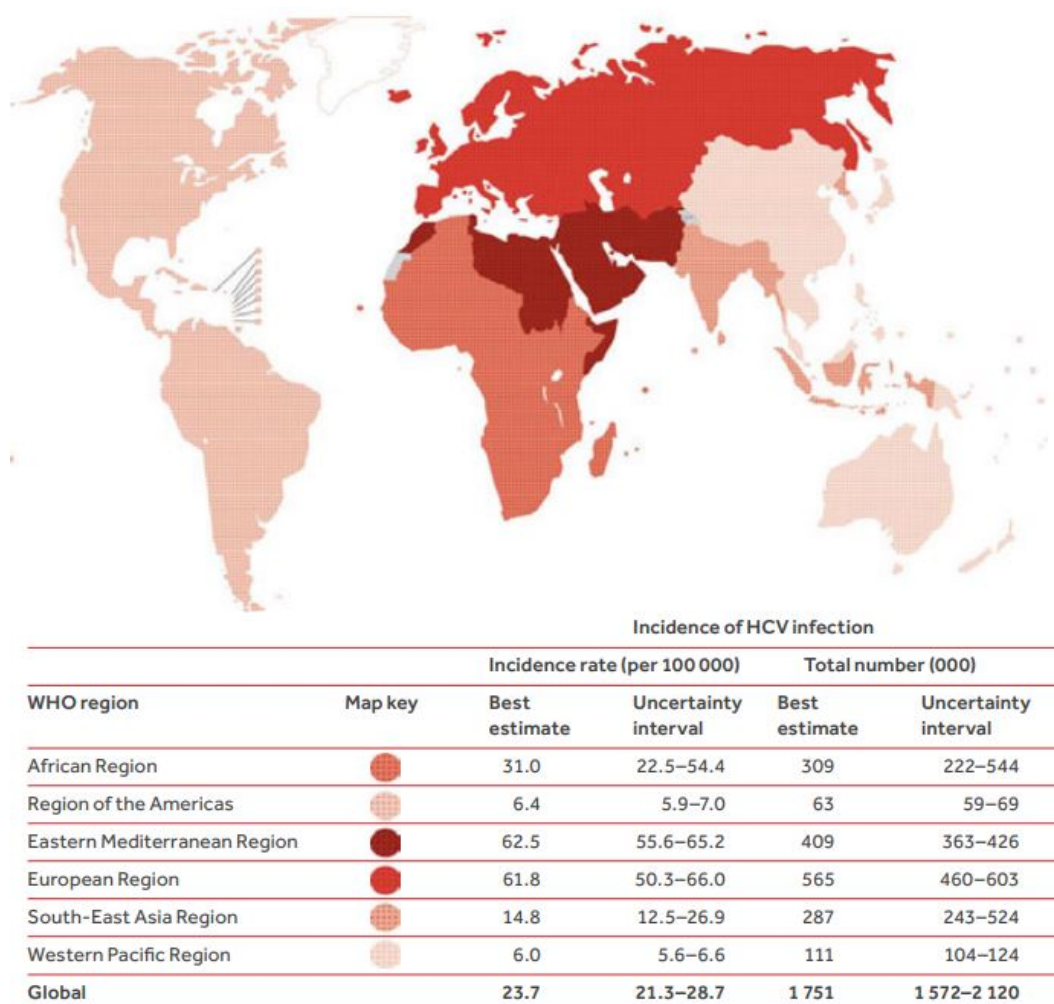
Le développement des TROD ou des techniques de détection rapides de l'ARN permettent d'envisager de regrouper les étapes diagnostiques, la consultation, et l'initiation du traitement sur un lieu unique, le même jour, et ainsi de prendre en charge les patients rapidement et de réduire le nombre des patients dépistés mais ensuite perdus de vue.

B. Épidémiologie, dépistage, populations touchées

L'hépatite C est présente dans le monde entier, avec des disparités régionales. L'Organisation Mondiale de la Santé estime que 71 millions de personnes sont infectées (donnée de 2015), et que l'hépatite C est responsable de 399 000 décès par an. Les régions les plus touchées sont la méditerranée orientale et l'Europe, avec une prévalence de 2,3% et de 1,5% respectivement. Dans les autres régions, la prévalence de l'infection à VHC varie de 0,5 à 1%. Les profils des

personnes atteintes diffèrent selon les régions (principalement usagers de drogues dans les pays développés, population générale dans les pays moins développés). Parmi les 71 millions de personnes infectées, 5,6 millions (8%) seraient usagers de drogues.

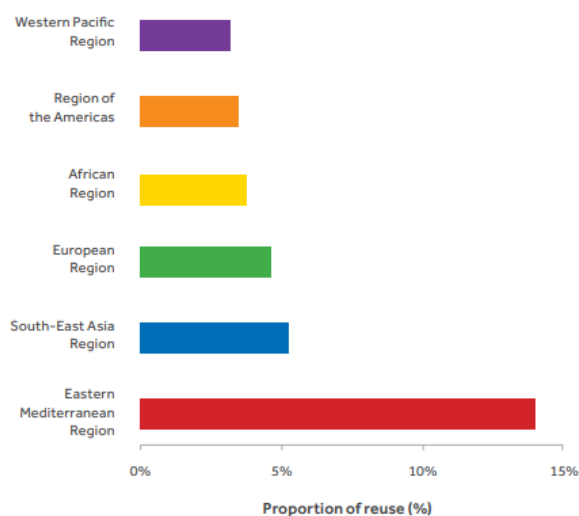
Figure 5: Incidence mondiale de l'hépatite C par région OMS en 2015



Source : *Global Hepatitis Report, WHO 2017*

Ces disparités régionales s'expliquent notamment par des pratiques médicales dangereuses : utilisation de matériel non stérilisé, transfusions de sang sans recherche de virus préalable, réutilisation de matériel sans stérilisation. L'OMS note cependant une amélioration des conditions d'hygiène dans la pratique des soins depuis 2000.

Figure 6 : Proportion d'injections réutilisant du matériel non stérilisé dans un contexte de soins en 2010



Source : *Global Hepatitis Report, WHO 2017*

Au total, 2,3 millions de personnes infectées par le VHC sont également infectées par le VIH, dont 1,36 million qui seraient usagers de drogues [7]. La co-infection par le VIH est un facteur aggravant de l'infection par le VHC : elle est associée à une réduction de la clairance spontanée du VHC, à une charge virale du VHC plus élevée, à une progression plus rapide de l'hépatite [8] et à un risque accru de transmission verticale [9].

En France, l'hépatite C a été l'objet d'un programme national de lutte à partir de 1999. Ce programme avait pour principaux objectifs de réduire la transmission, renforcer le dépistage des populations à risque et améliorer la prise en charge des personnes infectées chroniquement par le VHC. C'est dans ce contexte et afin de contribuer à l'évaluation de ce programme que l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a mis en place un système de surveillance de l'hépatite C par les pôles de référence pour l'hépatite C.

L'objectif de cette surveillance était de suivre les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients nouvellement pris en charge pour une hépatite C au sein des pôles de référence « hépatites », en particulier l'évolution de la répartition des modalités de découverte, des facteurs de risque et la gravité à la prise en charge.

Cette surveillance de l'hépatite C par les pôles de référence a pris fin au 31 décembre 2007 au profit de la surveillance de l'hépatite chronique B.

Actuellement, la surveillance de l'activité du dépistage de l'hépatite C, coordonnée par Santé Publique France, repose sur **l'enquête nationale LaboHep**, et sur **l'analyse des données de remboursement de l'Assurance Maladie**.

- L'enquête LaboHep a lieu auprès d'un échantillon aléatoire de laboratoires depuis 2010 et elle est renouvelée tous les 3 ans (elle remplace le réseau de laboratoires RenaVHC/B). Les dernières données disponibles sont celles de l'enquête de 2016 et elles ont permis d'estimer que 3,95 millions de sérologies ont été réalisées en 2016, soit 62/1 000 habitants. Le nombre de tests confirmés positifs pour les Ac anti-VHC pour la première fois en 2016 est estimé à 30 229 [IC95% : 26 189 - 34 269] (soit 45/100 000 habitants). Le taux de positivité du dépistage des Ac anti-VHC est estimé à 0,7 %.
- D'après les données du SNIIRAM pour l'ensemble des régimes en France, le nombre de personnes en ALD 6 pour une hépatite chronique C était de 79 300 personnes en 2016. Cependant, seules les personnes ayant connaissance de leur infection par le VHC et bien intégrées dans le système de soins bénéficient de cette ALD.

Des populations infectées difficiles à surveiller

La difficulté à estimer la population atteinte d'une hépatite C chronique est due au fait qu'une partie importante de ces personnes ignorent leur infection : la maladie est longtemps silencieuse, et les populations les plus fréquemment atteintes sont des populations mal insérées dans le système de santé (usagers de drogues, populations en précarité sociale, migrants).

Pour garantir la sécurité des transfusions sanguines, la recherche obligatoire de l'Ac anti-VHC sur tous les échantillons de don de sang a été mise en place le 1er mars 1990. La recherche de l'ARN viral est obligatoire depuis le 1er juillet 2001. Cette surveillance permet d'estimer une incidence et une prévalence dans la population générale à partir de l'échantillon des donneurs de sang. Cependant, cette prévalence concerne des personnes ayant peu de facteurs de risque d'infection par le VHC, la surveillance épidémiologique de l'hépatite C nécessite donc une surveillance spécifique aux populations les plus à risque.

- *Usagers de drogues* : L'enquête Coquelicot a été mise en place en 2004 par l'InVS et l'Inserm. Il s'agit d'une enquête multicentrique, réalisée à partir d'un échantillon aléatoire d'usagers de drogues pris en charge en Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou en Centre d'Accueil et

d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD), avec un recueil de prélèvements biologiques. Dans les résultats de l'enquête de 2011, la prévalence des anticorps anti-VHC était estimée à 44% (IC95% [39 - 48]) parmi les usagers de drogues. Cette prévalence varie fortement selon l'âge des individus (9% parmi les usagers de moins de 30 ans) [10].

- *Personnes détenues* : L'enquête Prévacare, menée par l'InVS et la DGS [11], a estimé la prévalence des anticorps anti-VHC chez les adultes détenus en 2010 à 4,8% (IC95% [3,5 - 6,5]), soit 5 fois plus que la population générale. Chez ces personnes, la recherche d'ARN de VHC était positive dans près de la moitié des cas. La prévalence de l'infection active chronique par le VHC était donc estimée à 2,5%.
- *Migrants* : Dans une enquête InVS de 2004, la prévalence des anticorps anti-VHC était estimée à 1,69% (IC95% [1,07 - 2,65]) chez les personnes nées en Afrique du Nord, en Afrique subsaharienne, en Asie, dans le Pacifique, ou en Inde (zones de moyenne endémicité). Elle était de 10,2% (IC95% [2,4 - 34,2]) chez les personnes nées au Moyen-Orient (zone de forte endémicité) [12]. Une enquête de Santé Publique France réalisée au Comité pour la santé des exilés (COMEDE) entre 2007 et 2016 [13] a estimé que la prévalence du VHC était de 1,8% pour 16 000 personnes accueillies en consultation de médecine générale. Cette prévalence était maximale chez les personnes originaires d'Asie centrale et du Moyen-Orient, d'Europe de l'Est et d'Afrique centrale. La prévalence augmentait progressivement avec l'âge, atteignant un maximum à 10,8% pour les plus de 65 ans. Cette enquête a également donné des informations sur les caractéristiques socio-démographiques des personnes diagnostiquées, et a mis en évidence le contexte de détresse sociale dans lequel elles se trouvaient : l'absence de maîtrise de la langue française était importante (55%), 93% avaient un séjour administratif précaire, 81% n'avaient pas de protection maladie et 27% étaient sans abri. Ce contexte est un frein au traitement optimal de l'hépatite C.
- *Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes* : Le risque de transmission sexuelle est plus élevé chez les hommes ayant des rapports avec des hommes en raison de l'utilisation de drogue qui accompagne parfois les rapports (pratique appelée « chemsex », ou « slam » lors de l'injection de produits par voie intraveineuse) et en raison de pratiques sexuelles traumatiques. L'enquête Prévagay, réalisée en 2009 par l'InVS en partenariat avec l'Equipe Nationale d'Intervention en Prévention et Santé (ENIPSE) et l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales

(ANRS), auprès des lieux de convivialité gays à Paris a estimé la prévalence des anticorps anti-VHC à 1% dans cette population. En 2015, l'enquête a été répétée ; 41,3% (IC95% [38,3 – 44,5]) des participants avaient déclaré avoir réalisé un dépistage de l'hépatite C dans l'année précédente et 0,7% (IC95% [0,3 – 1,5]) des participants avaient une recherche d'ARN positive [14]. Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes sont également plus souvent co-infectés par le VIH, ce qui potentialise l'infection par le VHC. Le développement de la prophylaxie pré-exposition VIH (PrEP) a diminué le risque de transmission du VIH mais s'est accompagné d'une augmentation de la transmission des autres IST, notamment de l'hépatite C [15]. Le dépistage de l'hépatite C doit donc être proposé à chaque consultation pour l'initiation ou le renouvellement d'une PrEP.

La prévalence de l'hépatite C en population générale a été estimée pour l'année 2011 par une étude publiée au BEH [16]. En définissant cinq sous-groupes (les usagers de drogues injecteurs, les usagers de drogues n'ayant pas eu recours à l'injection, les personnes immigrées, les personnes transfusées avant 1992 et les personnes ne présentant aucun de ces principaux facteurs de risque vis-à-vis du VHC), l'étude a conclu à un total de **192 700 personnes ayant une infection chronique en 2011 en France**.

Une étude réalisée en 2014 a estimé le **nombre de personnes infectées non dépistées à 74 102** (intervalle de plausibilité : 64 920 - 83 283) [17]. Cette publication utilise les résultats de l'enquête ANRS-Coquelicot pour connaître la prévalence de l'hépatite C chez les usagers de drogues et les données de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies pour connaître le nombre d'usagers de drogues. Le taux d'incidence de l'hépatite C dans la population générale est issue de l'incidence chez les donneurs de sang réguliers.

Une prévalence en diminution grâce aux nouveaux traitements disponibles

Selon les données du SNIIRAM, un traitement par AAD a été initié chez 58 943 patients entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2017. L'ouverture du périmètre de prise en charge des AAD entre 2014 (où seuls les patients les plus graves bénéficiaient d'une prise en charge) jusqu'à l'accès universel des AAD à toutes les personnes vivant avec le VHC (annoncé en mai 2016 et mis en œuvre en août 2017) a conduit à une augmentation du nombre de patients ayant

initié un traitement par AAD : 40 personnes en 2013 (durant la période de l'ATU), 11 500 en 2014 et 13 904 en 2015, 14 291 en 2016 et 19 248 en 2017 [18].

Du fait de l'histoire naturelle silencieuse de l'infection et des caractéristiques des populations infectées, la surveillance épidémiologique de l'hépatite C est difficile. Cependant en combinant des données issues du SNIIRAM et de plusieurs enquêtes ponctuelles grâce à des modélisations, il est possible d'estimer la prévalence de l'infection dans la population française.

Ainsi, en se basant sur les données citées précédemment, il est estimé que **le nombre de personnes infectées par le VHC restant à traiter en France serait de 110 000** [19] à la fin de l'année 2018, dont **75 000 ignorant leur infection** [20].

Chapitre 2 : Les traitements disponibles

L'histoire des traitements de l'hépatite C a été marquée par des progrès réguliers mais toujours avec une efficacité modérée et des traitements longs, faisant de l'hépatite C une maladie chronique. Ce paradigme a été bouleversé par l'introduction des antiviraux à action directe, permettant une guérison avec une efficacité spectaculaire.

A. De l'interféron aux antiviraux à action directe

Le but du traitement de l'hépatite C est d'atteindre la réponse virologique prolongée (RVP), c'est-à-dire une quantité d'ARN du VHC indétectable. En cas de guérison virologique, les manifestations liées à l'infection vont majoritairement régresser. En l'absence de comorbidité, la fibrose va se remodeler, menant à une réparation progressive du foie. Cela s'observe notamment en comparant le taux de mortalité hépatique (lié aux complications de cirrhose et CHC) significativement réduit chez les patients guéris par rapport aux autres patients [21].

La *rechute* se définit par la réapparition de l'ARN viral sérique dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement alors que sa recherche était négative en fin de traitement. La *non-réponse* se définit par la persistance de l'ARN viral sérique à la fin du traitement.

Depuis les premiers résultats des essais thérapeutiques de l'interféron alpha (INF α) en 1989, le traitement de l'hépatite chronique C a connu différentes modifications et son efficacité s'en est

retrouvée considérablement améliorée. En 1999, la ribavirine a été associée à l'interféron, puis en 2001, l'interféron pegylé 2b a obtenu l'AMM.

La ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine qui a une activité antivirale sur plusieurs virus. La ribavirine utilisée en monothérapie n'a pas d'effet antiviral significatif sur le virus de l'hépatite C, mais elle augmente l'efficacité du traitement lorsqu'elle est associée à l'interféron. L'efficacité de l'association de la ribavirine à l'interféron varie selon le génotype du virus [22].

La pégylation de l'interféron consiste en l'ajout de polyéthylène glycol (PEG) à l'interféron. Cette opération de pégylation diminue la clairance rénale, ce qui augmente de manière importante la demi-vie du traitement. Cela permet d'obtenir une concentration plasmatique d'interféron plus stable et prolongée, couvrant toute la semaine et donc réduisant le nombre d'injections nécessaires : l'amélioration de la pharmacocinétique autorise la réalisation d'une seule injection par semaine au lieu de trois avec l'interféron standard [23].

Le pourcentage de malades ayant une réponse virologique prolongée (RVP) est passé de 10% environ avec l'interféron (IFN) en monothérapie à plus de 50 % avec la bithérapie associant l'IFN pégylé (IFN PEG) et la ribavirine [24]. Cette efficacité a néanmoins été accompagnée d'effets indésirables non négligeables.

Chez les patients ayant eu une transplantation hépatique, la réinfection du greffon était quasi-systématique.

Des effets secondaires rendant le traitement difficile à supporter

Les interférons peuvent être responsables de nombreux effets secondaires. Ils ont fréquemment été associés à des effets compatibles avec la poursuite du traitement mais altérant la qualité de vie des patients : syndrome pseudo-grippal, fatigue, anorexie, perte de poids, diarrhée, rashes cutanés, alopecie, inflammation au point d'injection.

Plus graves, des effets secondaires psychiatriques allant d'une irritabilité ou d'une instabilité de l'humeur à un syndrome dépressif sévère (affectant 1/3 des patients) ont été constatés. Ils peuvent conduire à l'arrêt du traitement ou à la prescription d'antidépresseur pour permettre la poursuite du traitement selon les patients. Des complications thyroïdiennes à type d'hyper ou d'hypothyroïdie sont fréquentes, nécessitant un dosage de la TSH tous les 3 mois en règle générale, et 1 fois par mois en cas d'anomalies préexistantes. Neutropénie et thrombopénie

peuvent survenir très rapidement après le début du traitement, nécessitant une surveillance régulière de l'hémogramme pendant toute la durée du traitement.

La principale complication associée à la ribavirine est la survenue d'une anémie hémolytique qui justifie une surveillance régulière de l'hémogramme. La ribavirine peut également être responsable de nausées, de sécheresse cutanée, de prurit, de toux et d'hyperuricémie. Elle est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte en raison de son pouvoir tératogène et une contraception des deux partenaires est indispensable pendant et après le traitement.

Une prise en charge révolutionnée par l'arrivée des AAD

Le VHC est un virus à ARN linéaire simple brin, codant une grande polyprotéine qui, par clivage, va libérer des protéines virales matures. Trois de ces protéines virales sont la cible des antiviraux à action directs (AAD) :

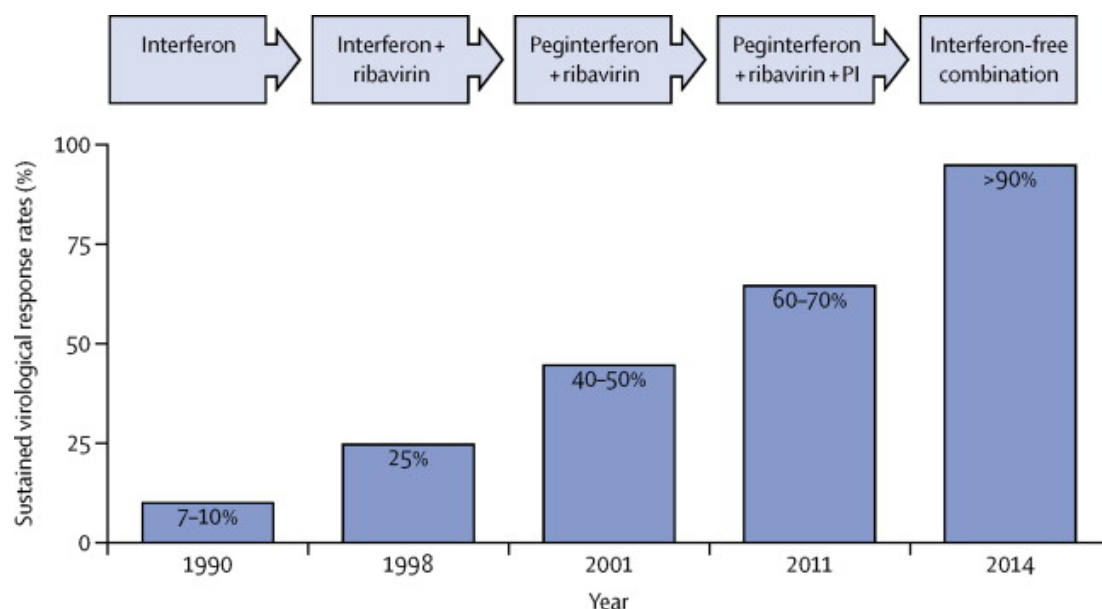
- La protéine NS5B, ARN-polymérase ARN-dépendante (le chef de file des inhibiteurs de la polymérase NS5B est le sofosbuvir) ;
- La protéine NS3, protéase, et son cofacteur NS4A (le chef de file des inhibiteurs de la protéase NS3/4A est le siméprévir). Cette protéase a une activité auto-catalytique et est responsable du clivage de la polyprotéine ;
- La protéine NS5A, composante de la réplicase du virus (le chef de file des inhibiteurs de la NS5A est le daclatasvir).

La polymérase du virus est peu fidèle et par conséquent introduit des mutations à chaque cycle de réplication. Ces mutations peuvent être sélectionnées si elles confèrent un avantage au virus, notamment en termes de résistance aux traitements (à titre d'exemple, au cours des études cliniques, environ 80% des patients en échec à un traitement avec inhibiteurs de NS5A ont développé une résistance par substitution d'acides aminés de la protéase NS5A) . Pour éviter ces phénomènes d'échappement thérapeutique, des associations d'AAD de classes différentes ont été développées par la suite.

Les AAD ont bouleversé la prise en charge des malades avec une efficacité comprise entre 90% et 100% (selon le génotype et l'état d'avancement de la maladie, notamment en termes de cirrhose hépatique) [25]–[30], une durée de traitement de 12 semaines dans la plupart des cas

et un profil de tolérance satisfaisant, avec une majorité d'événements indésirables d'intensité faible ou modérée (grade ≤ 2).

Figure 7 : Efficacité des traitements de l'hépatite C : proportion de patients atteignant la RVP



Source : d'après Hepatitis C [31]

Tableau 3: liste des AAD disponibles en France en décembre 2018

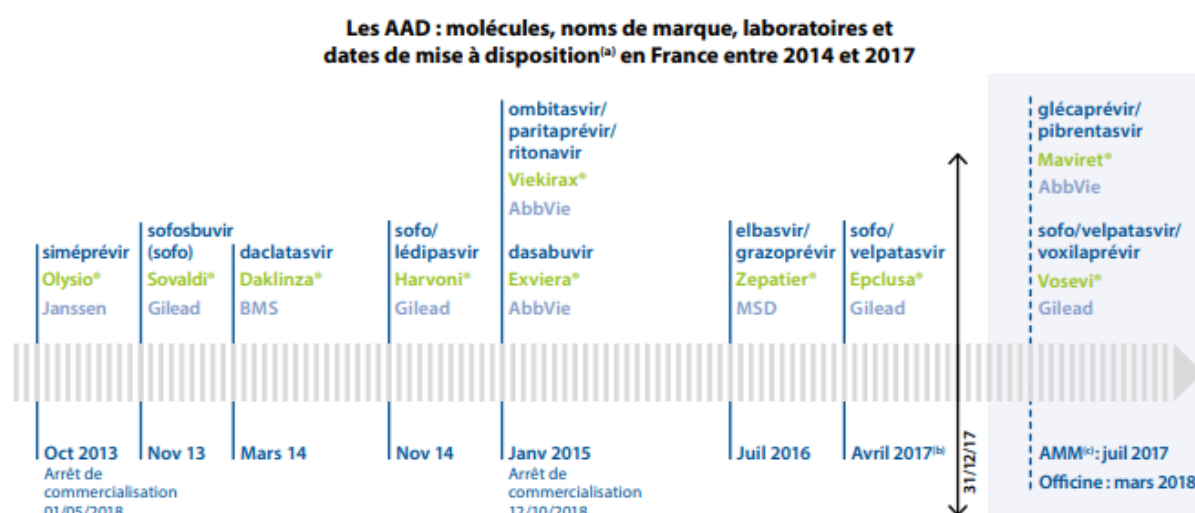
NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication (Génotypes)	Avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge
Inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B					
SOVALDI (sofosbuvir) <i>Gilead Sciences</i>	En association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes (Tous GT)	14/05/2014 (Inscription)	Important	ASMR II dans la prise en charge excepté pour les patients de GT 3 naïfs de traitement ASMR III chez les patients de GT 3 naïfs de traitement	Oui (Coll.)
Inhibiteurs de la protéase NS3/4A					
OLYSIO (siméprévir) <i>Janssen-Cilag</i>	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte (GT 1 et 4)	17/12/2014 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1 et 4	Oui (Coll.)
Inhibiteur de la NS5A					

DAKLINZA (daclatasvir) Bristol-Myers Squibb	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte (GT 1, 3 et 4)	17/12/2014 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1, 3 et 4	Oui (Coll.)
		16/03/2016 (ré-évaluation)	NA	Conserve ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1, 3 et 4	
Association fixe (inhibiteur de la NS5B + inhibiteur de la NS5A)					
HARVONI (sofosbuvir/ ledipasvir) Gilead Sciences	Traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes (GT 1, 3, 4, 5 et 6)	04/03/2015 (Inscription)	Important	ASMR IV par rapport aux autres associations à base de sofosbuvir disponibles, dans la prise en charge des patients de GT 1, 3 et 4	Oui (Coll.)
EPCLUSA (sofosbuvir/ velpatasvir) Gilead Sciences	Traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes (Tous GT)	19/10/2016 (Inscription)	Important	ASMR IV, au même titre que les autres AAD disponibles, dans la prise en charge des patients de GT 1 à 6	Oui (Coll.)
Association fixe (inhibiteur de la NS5B + inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A)					
VOSEVI (sofosbuvir/ Velpatasvir/vo xilaprévir) Gilead Sciences	Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C de GT 1 à 6 chez les adultes	28/03/2018 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la stratégie de prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 à 6	Oui (Coll.)
Association fixe (inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A, boostés par le ritonavir) ± inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B					
VIEKIRAX (ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir) Abbvie	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes VIEKIRAX/EXVIERA (GT1) VIEKIRAX seul (GT4)	01/04/2015 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1 et 4, comme DAKLINZA et OLYSIO	Oui (Coll.)
EXVIERA (dasabuvir) Abbvie					
Association fixe (inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A)					
ZEPATIER (elbasvir/ grazoprévir) MSD	Traitement de l'infection chronique par le VHC de génotypes 1 et 4 chez les adultes (GT 1 et 4)	19/10/2016 (Inscription)	Important	ASMR IV, au même titre que les autres AAD disponibles, dans la prise en charge des patients de GT 1 et 4	Oui (Coll.)

MAVIRET (glécaprévir / pibrentasvir) <i>Abbvie</i>	Traitement de l'infection chronique par le VHC de génotypes 1 à 6 chez les adultes	02/03/2018 (Inscription)	Important	ASMR IV, au même titre que les autres combinaisons d'antiviraux d'action directe disponibles, dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 à 6	Oui (Coll.)
--	--	-----------------------------	-----------	---	----------------

*Adapté de l'Avis de la Commission de Transparence du 6 décembre 2017 évaluant
VOSEVI (dernier AAD évalué par la CT)*

Figure 8 : Chronologie de l'arrivée sur le marché des AAD en France



^(a) Date de première mise à disposition en France = date d'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte

^(b) Eplusa® n'a pas bénéficié du statut d'ATU. Avril 2017 est la date de fixation du prix et de son inscription sur la liste des médicaments rétrocedés

^(c) AMM : autorisation de mise sur le marché

*Source : Point de repère n°52 – mai 2019 : - Les antiviraux à action directe (AAD) dans
le traitement de l'hépatite C chronique : retour sur 4 ans de prise en charge par
l'assurance maladie (AMELI)*

B. Schéma thérapeutique et populations éligibles aux traitements

Un traitement par interféron indiqué par la ponction biopsie hépatique

D'après les recommandations de 2001 [32], le traitement par interféron pégylé ou non associé à la ribavirine était réservé **aux patients présentant à la ponction biopsie hépatique des lésions actives (score Métavir > A1) et/ou une fibrose (score Métavir > F1)**. Pour les patients ne répondant pas à ces critères, une simple surveillance était recommandée. La conférence de consensus de 2002 [33] reconnaît néanmoins que l'existence de manifestations extra-hépatiques (en particulier les vascularites) ou une forte demande du patient peuvent faire envisager un traitement (hors AMM), notamment en cas d'infection par un VHC de génotype 2 ou 3. A l'issue de cette conférence, il était recommandé de proposer une bithérapie par interféron pégylé + ribavirine aux patients non-répondeurs ou ayant rechuté après un traitement par interféron en monothérapie. Un traitement « d'entretien » par interféron en monothérapie pouvait être proposé aux patients ayant rechuté après une bithérapie.

La durée du traitement par bithérapie recommandée en 2002 était de 24 semaines pour les infections liées aux génotypes 2 et 3. Elle était de 48 semaines pour les infections liées au génotype 1 (à condition que la mesure de la charge virale à la 12^{ème} semaine de traitement ait montré une disparition ou une réduction de plus de 2 log de l'ARN viral initial), 4, 5 ou 6. Pour le génotype 1, si l'objectif de réduction de la charge virale n'avait pas été atteint à la 12^{ème} semaine, la forte probabilité d'échec virologique pouvait conduire à l'arrêt du traitement ; celui-ci pouvait cependant être poursuivi dans le but de ralentir la progression des lésions hépatiques.

De l'indication restreinte des AAD à l'accès universel

L'introduction des AAD sur le marché, avec le sofosbuvir en premier lieu, a profondément modifié la stratégie de traitement des patients infectés par le VHC. Le sofosbuvir a d'abord fait l'objet d'une **ATU de cohorte** à partir du 30 septembre 2013 pour les « patients sur la liste d'attente pour une transplantation hépatique et nécessitant un traitement pour éviter une ré-infection par le VHC après la transplantation hépatique ou pour les patients qui ont subi une transplantation hépatique et présentant une récurrence de l'infection par le VHC, agressive, se traduisant par une aggravation de l'atteinte hépatique, avec une espérance de vie inférieure à 12 mois en l'absence de traitement ». L'indication de l'ATU de cohorte a été élargie le 6 décembre 2013 aux patients présentant une maladie à un stade avancé pour laquelle il n'existe

pas d'alternatives thérapeutiques appropriées, ou sur liste d'attente pour une transplantation hépatique ou ayant subi une transplantation hépatique et présentant une rechute de l'infection par le virus de l'hépatite C agressive. Le sofosbuvir a été reconnu par la HAS comme « médicament présumé innovant » le 24 octobre 2013. L'AMM européenne de sofosbuvir a été accordée le 16 janvier 2014.

Tous les patients n'ont pas pu immédiatement bénéficier de cette innovation thérapeutique. Dans un premier temps, la prescription des AAD a été limitée à certaines populations de patients, en raison du manque de données relatives à l'utilisation des premiers AAD, de leur coût élevé, et du nombre limité de molécules disponibles, risquant de faire émerger des résistances (les premières associations de différentes classes ont été mises sur le marché en 2015).

Dès 2014, la Commission de Transparence a émis des recommandations définissant les populations de patients à traiter en priorité :

- tous les patients ayant une maladie hépatique au stade de fibrose F3 ou F4 ;
- certaines populations particulières, tels les patients en attente de transplantation d'organe, les femmes ayant un désir de grossesse (contre-indication à la ribavirine), les usagers de drogues, les patients co-infectés par le VIH, les personnes détenues, ainsi que les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C, quel que soit le degré de fibrose hépatique.

Il a été également suggéré de traiter les patients au stade de fibrose hépatique F2 dans des délais courts.

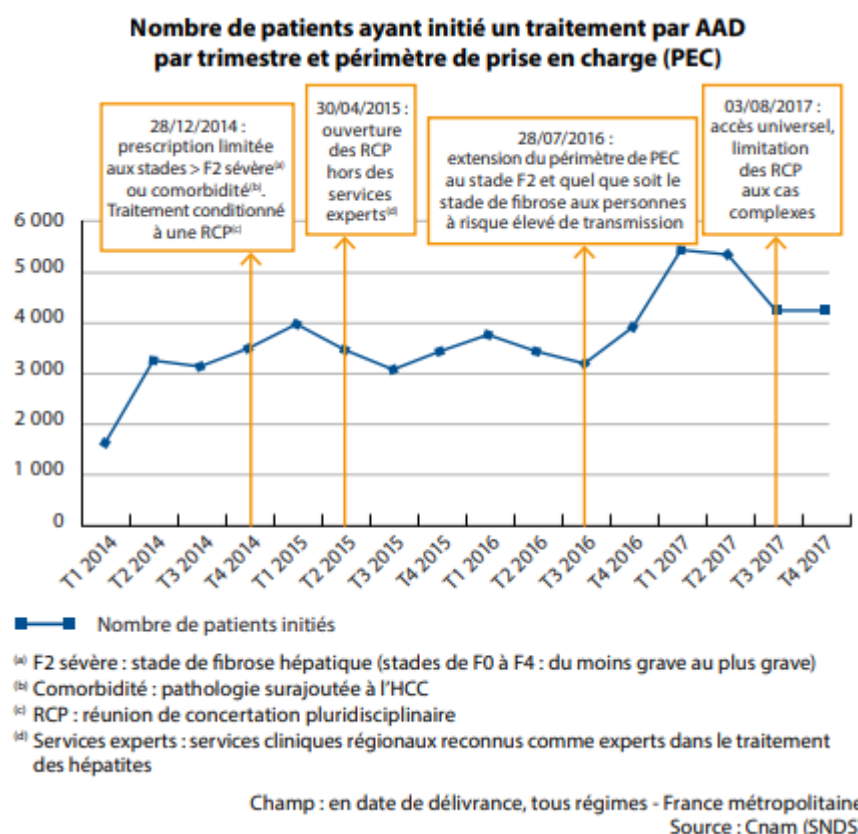
Pour les patients au stade de fibrose hépatique F0 ou F1 asymptomatiques, considérant l'évolution très lente de la maladie durant de nombreuses années, la Commission avait estimé que le traitement pouvait être différé, en fonction de l'évolution de la fibrose et dans l'attente d'une clarification des stratégies thérapeutiques.

Des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) ont été mises en place, sur le modèle de la cancérologie, pour s'assurer que le choix thérapeutique fasse l'objet d'un consensus des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient. La RCP était obligatoire initialement pour toute prescription, et avait pour objectif notamment de s'assurer que la prescription du traitement par AAD était conforme au périmètre de remboursement.

La délivrance des AAD était effectuée en rétrocession.

Entre 2014 et 2018, les barrières à l'accès au traitement ont cédé peu à peu, sous l'effet de la pression des associations et d'une volonté politique d'ouverture de la prise en charge, pour en arriver à une indication au traitement par AAD quel que soit le stade de la maladie (les décisions politiques prises au sujet de l'ouverture des indications thérapeutiques sont détaillées à partir de la page 42).

Figure 9 : Nombre de patients ayant initié un traitement par AAD par trimestre et périmètre de prise en charge



Source : Point de repère n°52 – mai 2019 : - Les antiviraux à action directe (AAD) dans le traitement de l'hépatite C chronique : retour sur 4 ans de prise en charge par l'assurance maladie (AMELI)

En 2018, les recommandations de l'AFEF proposent plusieurs modalités de prise en charge des patients.

- Le « parcours simplifié » vise à faciliter la prise en charge des patients naïfs de traitement anti-VHC, en l'absence de co-infection VHB ou VIH, d'insuffisance rénale sévère ou de maladie hépatique sévère. Ce parcours doit être réalisé au plus proche du lieu de vie du patient ou dans un lieu dans lequel il est déjà suivi (CSAPA, USMP,

maison de santé pluridisciplinaire ou cabinet médical...), afin d'améliorer le parcours de soin du patient, de privilégier la relation avec les soignants et de raccourcir le délai entre diagnostic et initiation du traitement. Deux options thérapeutiques sont recommandées : EPCLUSA® (Sofosbuvir + Velpatasvir) pendant 12 semaines ou MAVIRET® (Glecaprevir + Pibrentasvir) pendant 8 semaines. Il est nécessaire d'insister sur la nécessité d'une observance optimale au traitement. Contrairement aux autres spécialités, délivrées en rétrocession, EPCLUSA® et MAVIRET® sont disponibles en officine, ce qui contribue à la simplification du parcours patient.

- Dans les autres cas, les patients doivent être pris en charge dans le « parcours spécialisé ». Les stratégies thérapeutiques pangénotypiques sont à privilégier (Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines ou Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 à 16 semaines). Le traitement doit être adapté selon le génotype ayant infecté le malade, ses comorbidités, et les interactions médicamenteuses possibles (le site www.hep-druginteractions.org recense les interactions médicamenteuses possibles avec les AAD).

Dans les deux parcours, une mesure de la charge virale avant l'initiation du traitement et 12 semaines après l'arrêt du traitement est impérative afin d'évaluer l'efficacité du traitement.

Le bilan initial ainsi que les mesures à prendre pour le suivi du malade dans les 2 parcours sont détaillées dans les recommandations de l'AFEF.

C. Des traitements qui posent la question de la soutenabilité pour le système de santé

En France, les prix des médicaments sont fixés par convention avec le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS), après négociation avec les industriels. Plusieurs critères sont pris en compte pour la fixation de ces prix : le niveau de l'ASMR accordé par la CT, le prix des comparateurs, les volumes de ventes, et les données médico-économiques. Des conditions particulières peuvent aussi influencer sur les prix, telles que les accords prix-volume, l'encadrement forfaitaire, la réalisation d'études post-inscription...

Dans le cas de SOVALDI®, la CT a accordé en 2014 un SMR important et une ASMR II dans la prise en charge de l'ensemble des patients adultes infectés par le VHC, excepté pour les

patients de génotype 3 naïfs de traitement antiviral (ASMR III dans la prise en charge des patients de génotype 3), pour une population cible de 70 000 patients [34].

Lors d'une prise en charge dans le cadre du dispositif d'ATU, le traitement est financé via une indemnité, dont le choix du montant est laissé libre par le laboratoire responsable. En s'appuyant sur le prix de commercialisation aux États-Unis et l'absence de comparateur, le laboratoire produisant SOVALDI® a fixé l'indemnité à 56 000€ la cure.

Dans sa recommandation de juin 2014, le collège de la HAS se dit « fortement préoccupé par l'impact que pourraient avoir de tels prix, a fortiori pour des produits dont on a actuellement la certitude qu'ils s'associeront dans des combinaisons thérapeutiques, se partageant ainsi le mérite de l'efficacité, alors que les populations cibles sont importantes » et rappelle que « l'objectif de préservation d'un système de santé solidaire et équitable impose une extrême vigilance et une approche résolument critique vis-à-vis des argumentaires de revendication de prix ».

Après publication de l'avis de la HAS et négociation avec le CEPS, le prix de la cure a finalement été fixé à 41 000€ en novembre 2014, le prix le plus bas en Europe. La fixation de ce prix a mis fin à la période d'ATU, entraînant le remboursement par le laboratoire à l'Assurance Maladie de la différence entre l'indemnité pratiquée pendant la période d'ATU et le prix fixé. Un communiqué de presse du ministère des affaires sociales et de la santé souligne le succès de cette négociation et annonce que le PLFSS 2015 « instaure un mécanisme de régulation pour faire supporter au laboratoire le dépassement des dépenses consacrées aux traitements, dès lors que ceux-ci dépasseront un certain volume. », faisant référence à la future clause W [35].

Avec une prise en charge à 100% et une prévalence proche de 130 000 patients en France (telle qu'estimée dans l'avis de CT de SOVALDI®), le coût total de traitement de tous les patients aurait atteint plus de 5 milliards d'euros. Une telle dépense, réalisée sur une période de temps restreinte, n'était pas envisageable pour l'Assurance Maladie, et des mécanismes ont dû être actionnés afin de faire bénéficier la population française de cette innovation thérapeutique. Le premier mécanisme mis en jeu a été la restriction de la prescription à une population de malades restreinte (tel que détaillé à partir de la page 30).

L'IGAS aussi se montre inquiète quant aux dépenses engendrées par la prise en charge de cette nouvelle classe thérapeutique et souligne l'importance de l'évaluation de l'impact budgétaire :

*« La question soulevée par ce dossier ne porte pas véritablement sur l'efficacité du produit qui restait acceptable, même au prix demandé initialement par le laboratoire. **C'est plutôt l'impact budgétaire qui interroge les pouvoirs publics.***

En effet, les prix demandés par les laboratoires ainsi que le nombre de patients à prendre en charge font peser un risque important, spécifique et nouveau sur les dépenses d'assurance maladie : le coût total estimé de ces traitements s'élève à 5 Mds€, soit 20 % du total des dépenses médicamenteuses. Ainsi, malgré l'innovation qu'ils représentent, ces médicaments mettent en péril la soutenabilité à moyen terme du système de soins. »

Source : Rapport IGAS sur l'évaluation médico-économique (2014)

Malgré les restrictions imposées, les dépenses engendrées par les AAD en 2014-2015 ont été conséquentes. D'après le rapport « Résultats des comptes de la santé », en 2014 les AAD ont généré à eux seuls plus de 1,1 milliard d'euros de nouvelles dépenses, portant le montant total de la rétrocession à 2,9 milliards d'euros avant remises, contre 1,6 milliard en 2013 [36]. Ce montant est à mettre en regard de la consommation de soins et de biens médicaux (CSBM), évaluée à 194,6 milliards d'euros en 2015.

En dépit d'un **coût de traitement conséquent pour l'Assurance Maladie**, la restriction du traitement aux malades les plus sévères n'était pas dans l'esprit de l'objectif d'élimination de l'hépatite C, envisagé dès 2014. Une volonté politique forte a permis d'**élargir l'accès au traitement tout en limitant l'impact économique de la multiplication des prescriptions.**

Chapitre 3 : Les enjeux de l'éradication

A. Enjeu de santé publique : éradication d'une maladie transmissible

A travers l'histoire, la lutte contre les maladies infectieuses a toujours figuré parmi les objectifs prioritaires de tout programme de santé publique ; c'est encore le cas aujourd'hui. L'éradication représente l'objectif ultime à atteindre dans un programme de lutte contre les maladies

infectieuses, mais est rarement atteignable. Il est précédé de deux autres objectifs qui sont le contrôle de la maladie et son élimination [37] :

- Le **contrôle** d'une maladie consiste en la **réduction, à un niveau acceptable**, de l'incidence, de la prévalence et/ou de la mortalité attribuables à cette pathologie, par la mise en œuvre de mesures adaptées. Le maintien de cette réduction nécessite la mise en place d'interventions pérennes.
- L'**élimination** d'une maladie est le résultat de mesures ayant permis une réduction du nombre de cas de la maladie jusqu'à une **incidence nulle**. Elle est nécessairement géographiquement limitée, à l'échelle d'un pays, d'une région, ou d'un continent (par opposition à l'éradication). L'élimination peut aussi être définie comme la suppression des manifestations d'une maladie faisant d'elle un problème de santé publique, mais pas de la maladie en elle-même (dans le cas de la lèpre, l'OMS avait défini le terme « élimination » par un taux de prévalence inférieur à 1 cas pour 10 000 habitants, dans l'objectif de l'éliminer pour l'an 2000). Cet objectif nécessite des mesures d'interventions maintenues, et peut inclure l'élimination de l'environnement du pathogène responsable de l'infection. Les interventions mises en place doivent alors empêcher toute possibilité de reprise de la transmission de l'infection.
- L'**éradication** consiste en une **réduction permanente de l'incidence de l'infection à zéro cas** avec **élimination du germe** de l'environnement, à l'échelle de la planète entière. Le micro-organisme responsable ne peut persister, de manière confinée, que dans un nombre restreint de laboratoires retenus par les autorités sanitaires au niveau international. Les mesures d'intervention et de prévention ne sont plus nécessaires.

La possibilité d'éradiquer une maladie dépend de la biologie du germe pathogène qui en est la cause et des outils dont on dispose pour le combattre. Plusieurs conditions sont à réunir pour parvenir à éradiquer une maladie [38] :

- un réservoir exclusivement humain (absence de développement du germe chez les animaux ou dans l'environnement) ;
- l'existence d'outils diagnostiques, sensibles et spécifiques, permettant l'identification facile et rapide des cas à traiter ou des germes circulants ;
- une stratégie de prévention et/ou de traitement permettant d'interrompre de façon efficace la transmission du germe en question.

L'exemple le plus connu d'éradication est l'éradication de la variole, déclarée accomplie par l'OMS en 1980. La campagne d'éradication de la variole a été rendue possible par la conjonction :

- d'un réservoir exclusivement humain
- de signes cliniques permettant un diagnostic facile de la maladie
- d'un vaccin efficace, peu onéreux, et largement diffusé, permettant de stopper la transmission du germe responsable. Les personnes infectées ayant survécu à l'infection étaient par la suite immunisées contre le germe.

Pour être réalisable, un programme d'éradication nécessite aussi une volonté politique (et populaire) et une allocation de ressources humaines et économiques suffisante.

L'éradication d'une maladie a deux avantages :

- L'éradication est permanente et ne nécessite plus d'intervention une fois accomplie, tandis que le contrôle d'une maladie repose sur des efforts et des interventions continus. De plus la réalisation des efforts nécessaires au contrôle de la maladie ne peut se faire que dans une situation d'équilibre, qui peut être mis à mal en cas de catastrophe naturelle ou de conflit humain (malgré le programme de l'OMS pour éradiquer la poliomyélite mis en place depuis 1988, cette maladie est toujours présente dans 3 pays : Afghanistan, Pakistan et Nigéria, trois zones instables politiquement).
- Les efforts à fournir pour l'éradication d'une maladie sont limités dans le temps, ce qui motive davantage la mobilisation et la concentration des ressources que pour un programme de contrôle. De plus, si l'éradication est plus coûteuse dans sa mise en place, une fois accomplie elle peut permettre de réaliser des économies lorsqu'on la compare au contrôle, avec un recul suffisant. Dans le cadre du programme d'éradication de la poliomyélite de l'OMS par exemple, des modélisations ont estimé que l'éradication permettrait d'économiser 40 à 50 milliards de dollars US au cours des 20 prochaines années (en particulier dans les pays à faible revenu)¹.

Entre 1990 et 2013, le fardeau des hépatites virales (liées aux virus A, B, C, D et E) a augmenté au point que ces maladies représentaient la 7ème cause de mortalité dans le monde [39]. En

¹ <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/poliomyelitis>

2015, les hépatites virales ont provoqué 1,34 million de décès, un chiffre proche du nombre de décès par tuberculose et dépassant celui des décès liés au VIH. Ce constat, mis en regard de l'arrivée sur le marché des AAD, révolutionnant la prise en charge de l'hépatite C, a motivé tous les acteurs de la santé publique dans le monde à agir pour renverser cette situation.

Pour la première fois depuis la découverte du VHC, les conditions de l'éradication de l'hépatite C semblent réunies :

- le réservoir viral est exclusivement humain ;
- il existe des outils de diagnostic simples et fiables pour identifier les patients atteints ;
- avec une efficacité de 95%, les traitements disponibles actuellement permettent d'interrompre la transmission du virus grâce à la réponse virologique prolongée.

Il s'agit à présent de mettre en œuvre les interventions permettant l'éradication de cette pathologie à l'échelle mondiale. Pour être efficaces, ces interventions nécessitent un soutien économique et politique.

B. Enjeu économique : l'accès aux AAD en France et dans le monde

SOVALDI®, premier AAD disponible, a été évalué par la CT et la CEESP qui ont rendu leur avis en mai 2014.

La CEESP a considéré que le calcul d'un ratio coût-efficacité moyen du sofosbuvir dans l'ensemble de la population atteinte d'hépatite C chronique, tel que présenté dans la note d'intérêt économique envoyée par le laboratoire, n'était pas méthodologiquement recevable, compte tenu de l'existence de comparateurs multiples pour certaines sous-populations et de la forte hétérogénéité des résultats entre les sous-populations. Le modèle utilisé, ne distinguant pas les stades de fibrose parmi les patients non cirrhotiques, ne permettait pas de documenter le rapport coût-efficacité par rapport aux autres traitements, dans le cadre des recommandations de 2014 de prise en charge (traitement à partir du stade F2, simple surveillance pour les patients aux stades F0 ou F1) ni le rapport coût-efficacité d'un traitement par le sofosbuvir plus précoce (dès F0-F1) par rapport à un traitement plus tardif (à partir de F2). La CEESP a donc conclu qu'au regard des données transmises par l'industriel, l'efficacité et l'efficience du sofosbuvir dans chacune des sous populations de patients selon le stade de fibrose n'ont pas pu être établies.

Comme vu au chapitre précédent, l'accès aux AAD a été difficile sur le plan économique, en raison de coûts de traitement élevés. Ces coûts de traitement ont fait l'objet de polémiques, portées notamment par des associations de patients, craignant spécialement une inégalité d'accès aux soins et une mise en danger du système de santé français².

A l'échelle internationale, des disparités de prix ont été décrites dans les médias dès 2014 : le coût du sofosbuvir était estimé à 67 000€ aux États-Unis, 41 000€ en France, contre 720€ en Égypte. Ces articles ne font cependant pas mention des différents mécanismes de fixation de prix dans chaque pays, des éventuels partenariats avec des laboratoires producteurs de génériques, ou bien des stratégies mises en place par les gouvernements pour limiter l'impact budgétaire de ces traitements. Certaines associations ont ainsi demandé de soumettre le SOVALDI® au régime de la licence d'office, permettant d'en produire une version générique immédiatement, afin de réduire les coûts d'accès au traitement. Gilead, le laboratoire exploitant SOVALDI® a par ailleurs signé un accord autorisant la production et la commercialisation d'une version générique de SOVALDI® dans des pays en voie de développement³.

En complément des restrictions de prescription, des leviers économiques ont été actionnés dans le but de limiter l'impact des AAD sur le budget de l'Assurance Maladie, la maîtrise médicalisée des dépenses de santé n'étant pas suffisante dans ce contexte. Le gouvernement a donc proposé, dans le cadre du PLFSS 2015, d'introduire un mécanisme de régulation des dépenses liées aux AAD, afin de garantir l'accès des patients à cette nouvelle classe thérapeutique et de limiter le risque pesant sur les finances de l'assurance maladie.

Ce nouveau mécanisme, appelé « contribution W », s'inspire du « taux L », aussi appelé « clause de sauvegarde ». Mis en place par l'article 31 de la LFSS pour 1999, la clause de sauvegarde consiste en une contribution due par les laboratoires pharmaceutiques dès lors que leur chiffre d'affaires hors taxe (CA HT) réalisé en France au titre de certains médicaments dépasse un certain seuil, déterminé par l'application au chiffre d'affaires de l'année précédente d'un taux L déterminé par la loi. L'objectif de ce mécanisme, dont le déclenchement est collectif, est la régulation des dépenses de santé par une responsabilisation des entreprises du médicament, afin de respecter l'ONDAM. Il est cependant possible pour les entreprises ayant passé une convention avec le Comité économique des produits de santé (CEPS) de se voir

² <http://www.soshepatites.org/filtre/prix-sovaldi/>

³ <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2014/9/gilead-announces-generic-licensing-agreements-to-increase-access-to-hepatitis-c-treatments-in-developing-countries>

exonérées du paiement de cette contribution dès lors qu'elles s'acquittent en contrepartie du paiement de remises conventionnelles équivalentes.

La contribution W a ainsi été mise en place par l'article 3 de la LFSS pour 2015, qui a introduit les dispositions suivantes à l'article L138-19-1 du CSS :

« Lorsque le chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer, au cours de l'année civile, au titre des médicaments destinés au traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C, minoré des remises mentionnées aux articles L. 162-16-5-1 et L. 162-18, est supérieur à un montant W déterminé par la loi et s'est accru de plus de 10 % par rapport au même chiffre d'affaires réalisé l'année précédente, minoré des remises mentionnées aux articles L. 138-19-4, L. 162-16-5-1 et L. 162-18 et de la contribution prévue au présent article, les entreprises titulaires des droits d'exploitation de ces médicaments sont assujetties à une contribution.

La liste des médicaments mentionnés au premier alinéa du présent article est établie et publiée par la Haute Autorité de santé. Le cas échéant, cette liste est actualisée après chaque autorisation de mise sur le marché ou autorisation temporaire d'utilisation de médicaments qui en relèvent. »

Cette disposition permet au CEPS de conclure un accord avec l'industriel de type « clause de sauvegarde », plafonnant les dépenses annuelles des traitements médicamenteux de l'hépatite C.

La contribution W est donc générée par 2 conditions simultanées : un chiffre d'affaires produit par les AAD supérieur à un montant défini par la loi et un taux de croissance de ce chiffre d'affaires supérieur à un taux de progression fixé par la loi. Le seuil de déclenchement de la contribution W a ainsi été fixé à 450 M€ en 2014, 700 M€ en 2015, 700 M€ en 2016 et a été reconduit une fois pour 2017, à 600 M€.

En 2015, le constat de l'évolution des ventes des médicaments remboursables du VHC a conduit les laboratoires exploitant ces spécialités et réalisant un CA HT annuel supérieur à 45 M€ à verser 11,4 M€ dans le cadre de la contribution W. Des trois laboratoires concernés par cette contribution (BMS, Abbvie et Gilead), seul Gilead était redevable de la contribution W : BMS et Abbvie ont bénéficié du dispositif d'exonération de cette contribution W au travers du paiement de remises pour un total de 1,5 M€, comme précisé par l'article L 138-19-4 : « [...]Une entreprise est exonérée de la contribution si les remises qu'elle verse sont supérieures ou égales à 90 % du montant dont elle est redevable au titre de la contribution » [40].

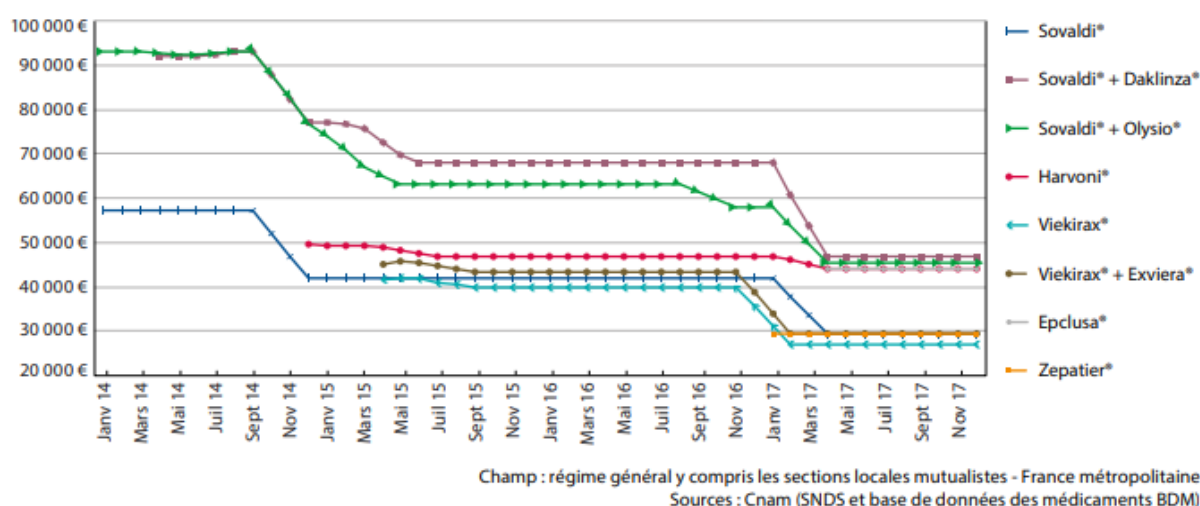
En 2016 et 2017, le versement de la contribution W n'a pas été déclenché, car le seuil fixé n'a pas été atteint [41].

Des clauses prix-volume ont également été négociées avec le gouvernement. Après avoir annoncé l'accès universel aux traitements innovants contre l'hépatite C, une baisse de prix importante des traitements innovants contre l'hépatite C a été obtenue par le Ministère de la Santé : à la fin de l'année 2017, des accords établis avec les laboratoires ont permis d'obtenir des prix de traitement inférieurs à 30 000 € (contre 41 000 € initialement pour le SOVALDI®).

« Ces accords démontrent l'efficacité de la politique volontariste que je mène depuis plusieurs mois pour faire baisser les prix des médicaments. C'est une bonne nouvelle pour les patients. C'est une bonne nouvelle pour les comptes de la sécurité sociale »

Marisol TOURAINE. Communiqué de presse du 31 mars 2017.

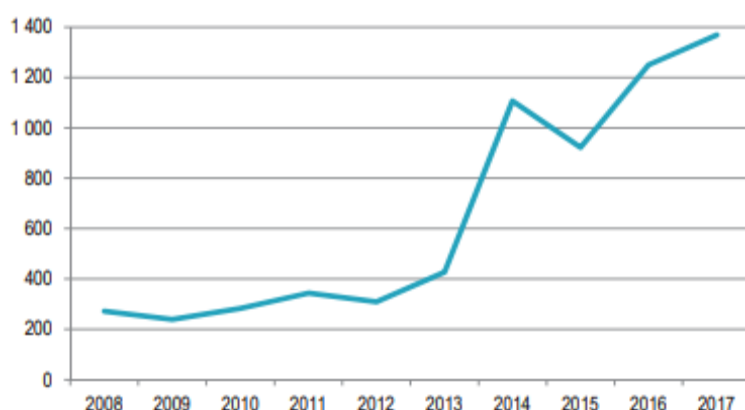
Figure 10 : Evolution entre 2014 et 2017 du coût moyen de traitement par AAD pour 12 semaines



Source : Point de repère n°52 – mai 2019 : - Les antiviraux à action directe (AAD) dans le traitement de l'hépatite C chronique : retour sur 4 ans de prise en charge par l'assurance maladie (AMELI)

Entre 2001 et 2013, le montant total des remises étaient de l'ordre de 200 à 400 millions d'euros ; elles ont fortement crû depuis 2014 et ont été estimées à 1,4 milliard d'euros en 2017 (Figure 11), suites à la mise en place des remises concernant les traitements innovants, notamment les traitements contre l'hépatite C. Pour la DREES, les remises, qui viennent réduire la dépense courante de santé, sont comptablement retracées dans les subventions au système de soins et non dans la consommation de médicaments.

Figure 11 : Montant annuel des remises sur les médicaments et les dispositifs médicaux
En millions d'euros



Source : compte de la santé – DREES (2017)

Le coût des AAD lors de leur mise sur le marché a immédiatement suscité la question de la soutenabilité du système de santé. Afin de limiter l'impact de ces médicaments sur les dépenses de l'Assurance Maladie et de permettre la prise en charge des patients, des leviers économiques ont été actionnés : la création de la contribution W et des accords prix-volumes ont permis à l'Assurance Maladie de récupérer une partie des dépenses engagées sous forme de remises, tandis que la mise en concurrence des différentes spécialités pharmaceutiques et la renégociation avec le CEPS ont permis de faire baisser les prix progressivement.

C. Enjeu politique : volonté d'élimination de l'OMS et de la France

Devant le constat du fardeau de l'hépatite C et de l'existence de traitements curatifs efficaces et bien tolérés, l'OMS annonce dans son rapport sur les hépatites : « Les possibilités d'agir n'ont jamais été aussi grandes ».

Dans ce contexte, l'OMS a approuvé une stratégie globale pour atteindre l'élimination de la menace de santé publique que représentent les hépatites virales à horizon 2030. Les objectifs fixés pour parvenir à l'élimination de la menace sont :

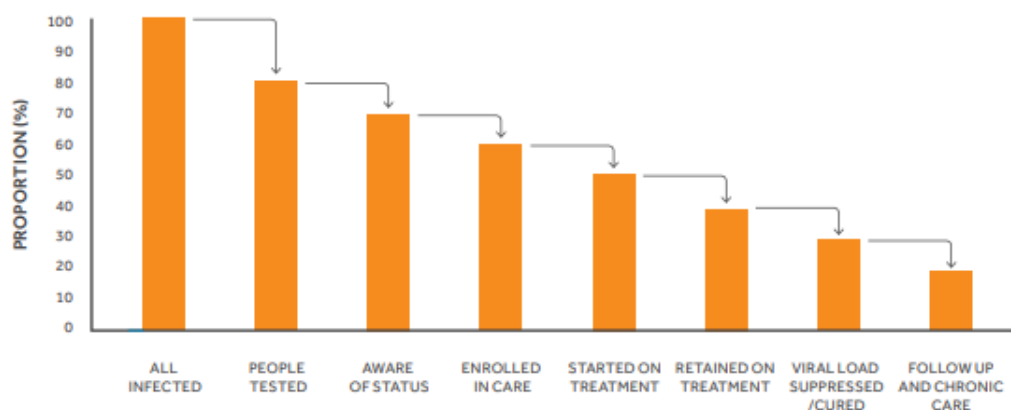
- **une réduction de l'incidence de 90% ;**
- **une réduction de la mortalité de 65%.**

Ces objectifs ne concernent pas uniquement l'hépatite C mais l'ensemble des hépatites virales.

Un modèle mathématique réalisé pour l’OMS a suggéré que les hépatites B et C ne représenteraient plus une menace de santé publique en 2030 à condition d’atteindre une couverture cible pour 3 interventions [42] :

- la prévention, notamment par le dépistage systématique du virus lors des dons de sang et par des mesures de sécurité lors des soins pour limiter la transmission du virus liée aux soins
- la réduction des risques, avec par exemple la distribution de seringues et aiguilles stériles pour les usagers de drogues
- le continuum de la « cascade de soin », représentée dans la Figure 12. Afin de garantir un nombre maximal de patients à la fin de la cascade, le diagnostic (et donc le dépistage) ainsi que l’accès au traitement doivent être optimisés.

Figure 12 : Cascade de soin



WHO : Global Hepatitis Report

L’ambition française

En 2016, lors de la réévaluation du daclatasvir, suite au dépôt de nouvelles données chez les patients de génotype 3, la Commission de la Transparence a complété la liste des populations éligibles de façon prioritaire aux AAD :

- tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose $\geq$ F2
- indépendamment du degré de fibrose :
 - les patients greffés ou en attente de transplantation (quel que soit l’organe),
 - les patients hémodialysés,
 - les patients co-infectés par le VIH,

- les patients présentant des manifestations extra-hépatiques de l'infection par le VHC, les patients infectés par un virus de génotype 3,
- les patients ayant des facteurs de risque de progression rapide de la maladie hépatique (consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique, co-infection par un autre virus à tropisme hépatique).

Cette même année, la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé, Marisol Touraine, a annoncé le 25 mai 2016 « l'accès universel aux traitements de l'hépatite C » [43]. Dans ce contexte, la Commission de la Transparence a été saisie par la Ministre afin de rendre un avis sur les recommandations de prise en charge de l'hépatite C chronique [44].

L'arrêté du 10 juin 2016 modifie ainsi la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités pour étendre la prise en charge du traitement aux indications recommandées par la CT.

En 2018, le plan de santé publique « Priorité Prévention : Rester en bonne santé tout au long de sa vie » fixe comme priorité l'intensification des actions de prévention et de dépistage à destination des publics les plus exposés pour contribuer à l'élimination du virus de l'hépatite C en France à l'horizon 2025. Trois modes d'actions sont proposés :

- « - Renforcer l'offre de dépistage en ville articulée avec une ouverture des antiviraux à action directe (AAD) à de nouveaux prescripteurs en favorisant les réseaux ville-hôpital ;
- Renforcer l'offre de dépistage de proximité par les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) (associations, médico-social) et mener des actions innovantes notamment associatives vers les usagers de drogues, particulièrement exposés, et qui ne fréquentent pas les structures d'addictologie ;
- Étendre les missions actuelles des 35 services experts de lutte contre les hépatites virales (SELHV) en place au sein de CHU (amélioration de la prise en charge, coordination des acteurs régionaux, appui à la politique régionale de lutte contre les hépatites virales) vers des missions hors les murs notamment dans des structures de proximité des publics exposés aux hépatites virales (CSAPA, CAARUD, USMP...) »

Priorité Prévention : Rester en bonne santé tout au long de sa vie

Une mesure phare pour la réalisation de l'élimination : l'ouverture de la prescription

Depuis l'ouverture de l'accès au traitement à l'ensemble des patients, plusieurs associations de médecins et de patients réclamaient également une ouverture de la prescription. Celle-ci était limitée aux hépatologues, cependant une ouverture du droit de prescription à tous les médecins,

particulièrement aux généralistes, permettrait de faciliter la prise en charge des patients et ainsi de limiter le nombre de patients perdus de vue après le diagnostic et avant la prescription du traitement. Cette mesure était particulièrement attendue pour faciliter la prise en charge des malades en ville avec un parcours patient simplifié, mais aussi dans les déserts médicaux, où l'accès à un hépatologue peut être difficile ou encore dans les structures de proximités telles que les CSAPA ou CAARUD.

Au cours de la rédaction de cette thèse, le ministère de la santé a annoncé le 20 mai 2019 l'ouverture de la prescription des AAD à tous les médecins, en mettant l'accent sur les généralistes, afin de faciliter et accélérer l'accès au traitement pour les patients.

« La prescription de deux médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique est ouverte aujourd'hui à l'ensemble des médecins, et notamment aux médecins généralistes, comme prévu par le Plan priorité prévention.

Jusqu'à présent réservés à certains spécialistes, il sera possible à compter de ce jour, 20 mai 2019, à tout médecin de prescrire deux traitements antiviraux à action directe (AAD).

Le parcours de soins se trouve ainsi simplifié pour les patients atteints de formes non compliquées de l'hépatite C et sans facteur de comorbidités, ce qui participe à la réduction des risques de transmission et/ou de développement de complications potentiellement mortelles.

L'élimination du virus de l'hépatite C en France à l'horizon 2025 est une des mesures phares du Plan priorité prévention 2018-2022. Le renforcement de l'accessibilité aux traitements de l'hépatite C s'articule avec l'intensification des actions de prévention et de dépistages.

La France, engagée depuis de nombreuses années dans la lutte contre l'hépatite C, s'est fixé comme objectif l'élimination de l'hépatite C à l'horizon 2025, poursuivant ainsi les objectifs définis en 2014 par l'OMS pour éliminer cette maladie.

Les progrès thérapeutiques de ces dernières années, grâce à la mise à disposition de médicaments très efficaces permettant des traitements bien tolérés sur de courtes durées, participent à cette importante avancée qui renforce l'offre de soins existante.

Pour accompagner ce progrès, la Haute Autorité de Santé propose une fiche mémo à l'attention des médecins pour les guider dans cette nouvelle mission. »

Communiqué de presse du ministère des solidarités et de la santé du 20 mai 2019

Les 2 traitements mentionnés dans le communiqué de presse sont les deux traitements disponibles en ville : EPCLUSA® (sofosbuvir/velpatasvir) pendant 12 semaines et MAVIRET® (glécaprévir/pibrentasvir) pendant 8 semaines.

Pour accompagner les médecins, la HAS a élaboré une « fiche mémo » synthétisant la prise en charge du patient dans le parcours simplifié. La fiche mémo rappelle le fonctionnement du dépistage du VHC, en mentionnant notamment les TROD, décrit le bilan initial à réaliser lors du diagnostic d'une hépatite C active, les options thérapeutiques disponibles (après recherche d'éventuelles interactions médicamenteuses), ainsi que le suivi qui doit accompagner le traitement du patient. Une annexe décrit les personnes à risque d'infection par le virus de l'hépatite C qui doivent être dépistées [45].

Le communiqué de presse du Ministère des solidarités et de la santé rappelle l'engagement de la France pour atteindre l'élimination de l'hépatite C à l'horizon 2025.

L'enjeux lié à l'hépatite C et à son traitement est triple : sanitaire en raison du fardeau de santé publique dû à cette infection, économique en raison des coûts de l'innovation thérapeutique et politique pour concilier accès au traitement et soutenabilité du système de santé. La volonté politique d'éliminer cette maladie en France pour 2025 a permis de faire diminuer les coûts de traitements en négociant avec l'industrie pharmaceutique mais a aussi permis de traiter plus de patients en facilitant la prescription d'AAD.

Synthèse de la partie 1

L'hépatite C est une maladie infectieuse chronique, présente partout dans le monde avec une prévalence variable. La transmission du virus se faisant par voie parentérale, les populations les plus touchées sont les usagers de drogues par voie intraveineuse, les personnes détenues, les migrants et les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (dans ces populations il est fréquent de retrouver aussi une infection par le VIH, qui est un facteur aggravant l'hépatite C).

La maladie est silencieuse pendant plusieurs années, et les symptômes n'apparaissent qu'à un stade avancé (cirrhose, carcinome hépatocellulaire, et manifestations extra-hépatiques). L'hépatite C est un fardeau de santé publique prioritaire : contrairement aux autres maladies infectieuses responsables de mortalité à travers le monde, les décès dus aux hépatites virales ont augmenté ces dernières années.

Le dépistage fait appel à un test sérologique, les Ac anti-VHC témoignant d'un contact avec le virus ; une sérologie positive doit ensuite être complétée par une recherche de l'ARN viral, témoignant d'une infection active.

La prise en charge médicamenteuse de l'hépatite C a longtemps reposé sur l'usage de l'interféron, dont l'efficacité a été améliorée de manière incrémentale (pégylation et adjonction de ribavirine), et s'accompagnait d'effets indésirables lourds. A partir de 2014, l'arrivée du sofosbuvir puis des nouveaux antiviraux à action directe a révolutionné la prise en charge de l'hépatite C avec une meilleure efficacité, moins d'effets indésirables et une durée de traitement plus courte. Cette innovation thérapeutique est cependant arrivée sur le marché avec un prix élevé, imposant aux systèmes de santé de mettre au point des mécanismes pour limiter les dépenses et de limiter l'accès au traitement aux patients les plus graves.

Avec l'arrivée de nouveaux traitements concurrents et une renégociation des prix, l'accès au traitement a pu être élargi à tous les patients. C'est dans ce contexte que l'objectif d'élimination de l'hépatite C a été fixé par l'OMS pour 2030 et par le gouvernement français pour 2025.

Partie 2: Modélisation et résultats

Avec 71 millions de personnes infectées et 399 000 décès par an, l'hépatite C représente un fardeau de santé publique dans le monde entier. L'émergence de traitements à visée curative a permis de d'envisager l'éradication de cette maladie. Trois moyens sont préconisés par l'Organisation Mondiale de la santé afin d'atteindre cet objectif en 2030 :

- L'amélioration de la prévention
- L'amélioration du dépistage : l'OMS recommande une couverture du dépistage à 90%
- Un meilleur accès aux traitements : l'OMS recommande une augmentation de la couverture des traitements à 80%

L'analyse qui va suivre permet d'estimer ce que pourrait être l'impact financier de la diffusion du dépistage et des traitements par AAD à grande échelle pour le système de santé français. « Compléter le RDCR par une analyse de l'impact budgétaire, dimension qui n'est pas couverte aujourd'hui, apparaît aujourd'hui comme une nécessité, comme l'a montré l'arrivée des antiviraux d'action directe dans l'hépatite C » [46]. L'Analyse d'Impact Budgétaire (AIB) s'insère dans une approche économique globale : elle apporte un éclairage complémentaire, elle renseigne le décideur sur l'accessibilité financière pour le budget considéré et elle permet d'anticiper les moyens de financement nécessaires à la mise en place d'une intervention. Les laboratoires exploitant des AAD ont donc dû proposer des AIB lors de leur évaluation par la HAS. Dans la situation de l'élimination de l'hépatite C en France cependant, il faut dépister les patients avant de leur administrer le traitement, l'impact financier d'un dépistage à grande échelle doit donc aussi être pris en compte. Pour les patients échappant au dépistage ou au traitement, il est nécessaire de prendre en compte les coûts de la prise en charge des complications de l'infection (coûts des « soins médicaux »).

Chapitre 1 : Présentation du modèle d'inaction

A. Contexte et réalisation

L'Analyse d'Impact Budgétaire (AIB) permet d'évaluer les conséquences financières (surcoûts et/ou économies générées) associées à l'introduction et à la diffusion d'une nouvelle

intervention ou stratégie en santé, selon un horizon de planification budgétaire déterminé [47], à l'échelle de la population susceptible de bénéficier de cette nouvelle intervention. Il s'agit d'un outil important d'aide à la décision pour les décideurs budgétaires, dans un contexte de contraintes de ressources et d'émergences de nouvelles technologies coûteuses. L'AIB peut s'adresser à différents décideurs selon l'échelle de l'intervention analysée : elle s'adresse à la DSS/DGOS pour préparer l'arrivée sur le marché français d'une nouvelle technologie, aux acteurs locaux (tels que les ARS) en cas d'intervention sur un territoire plus limité ou encore par exemple aux responsables budgétaires d'un hôpital évaluant l'impact et les bénéfices découlant de l'acquisition d'une nouvelle technologie pour l'hôpital [48].

Dans le contexte d'une volonté mondiale d'élimination de l'hépatite C, un « modèle d'impact d'inaction » a été développé par le siège international du laboratoire Abbvie aux États-Unis, et a par la suite été adapté à la France, dans le but de comparer les coûts ainsi que les bénéfices cliniques attendus de trois stratégies de dépistage et de traitement de l'hépatite C :

- Scénario « actuel » : situation sans campagne de dépistage, sans amélioration de l'accès aux traitements, se basant sur les données de 2016 à 2018 (75% d'accès au traitement)
- Scénario « intermédiaire » : situation où le nombre de tests réalisés pour le dépistage augmente de 10% et augmentation de l'accès au traitement selon les recommandations de l'OMS (80%)
- Scénario « optimal » : situation où l'accès au traitement est fixé à 90% et le nombre de personnes dépistées augmente suffisamment pour atteindre l'élimination à l'horizon 2025.

Le but de ce modèle est d'identifier la stratégie de dépistage permettant d'atteindre l'objectif fixé par la France d'élimination de l'hépatite C à l'horizon 2025 et d'anticiper les conséquences financières découlant de ces stratégies.

B. Choix structurants du modèle

Structure du modèle :

Le modèle développé est un modèle d'analyse d'impact budgétaire, combinant des données de prévalence et d'incidence. Le modèle est composé d'un arbre de décision suivi d'un modèle de Markov.

Le modèle de Markov ne concerne que les patients présentant une hépatite chronique C, qu'elle soit diagnostiquée (et traitée) ou non. Cependant l'analyse ne concerne pas uniquement les patients atteints d'hépatite C mais toute la population susceptible d'être dépistée, diagnostiquée

et traitée. Il a donc été jugé nécessaire d'implémenter un arbre de décision en amont du modèle de Markov, afin de prendre en compte les coûts associés au dépistage.

L'arbre de décision permet de répartir les patients en sous-populations selon :

- leur âge,
- la réalisation ou non d'un dépistage,
- l'infection par le VHC,
- la guérison spontanée après le stade d'hépatite aiguë,
- le statut Ac anti-VHC,
- le statut ARN VHC.

Seuls les patients positifs à la recherche d'ARN VHC entrent dans le modèle de Markov, à l'état de santé correspondant à l'état d'avancement de leur maladie (les états sont décrits à partir de la page 54).

Le choix de ce type de modèle permet de prendre en compte les dépenses liées à la prise en charge de l'hépatite C grâce au modèle de Markov, mais aussi les dépenses liées à la stratégie de dépistage, dans l'arbre de décision.

Perspective :

Conformément aux recommandations de la HAS, la perspective adoptée pour le modèle est celle de l'Assurance Maladie.

L'hépatite C relève de l'ALD n°6 « ALD 6 : Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses ». Les patients sont exonérés du ticket modérateur pour les dépenses liées à l'hépatite C, détaillées dans le guide des actes et prestations ALD (APALD) de la HAS [49]. Par conséquent les dépenses associées à la prise en charge de la maladie sont prises en charge à 100% par l'Assurance Maladie.

Horizon temporel :

La HAS recommande en général un horizon temporel court, de 3 à 5 ans, mais précise qu'il est possible de choisir un horizon temporel plus long « dans le contexte d'AIB relatives à des stratégies de prévention ou de vaccination par exemple ». **L'horizon temporel choisi dans l'analyse principale est un horizon à 11 ans, afin de comparer les résultats obtenus en 2030.** De plus, les bénéfices découlant de l'élimination (notamment en termes d'événements et de coûts évités) ne seront visibles qu'à distance de l'élimination, il faut donc choisir un horizon

temporel plus lointain, afin d'avoir le recul nécessaire pour observer les éventuels bénéfices liés à l'élimination.

Actualisation :

L'actualisation des coûts permet de comparer des interventions survenant à différents moments dans le temps, en ramenant leurs coûts et leurs résultats futurs à leur valeur présente. Le taux d'actualisation permet de diminuer la valeur des coûts obtenus dans le futur, et de traduire la préférence pour le présent.

Les résultats de l'AIB se présentent comme une série de flux financiers annuels : tous les coûts et résultats sont présentés pour la période de temps à laquelle ils surviennent. Il n'est donc pas nécessaire de les actualiser car les résultats ne reflèteraient alors plus le budget réel à engager pour cette période.

Conformément aux recommandations de la HAS, il n'est pas appliqué de taux d'actualisation dans cette analyse.

Population et données épidémiologiques

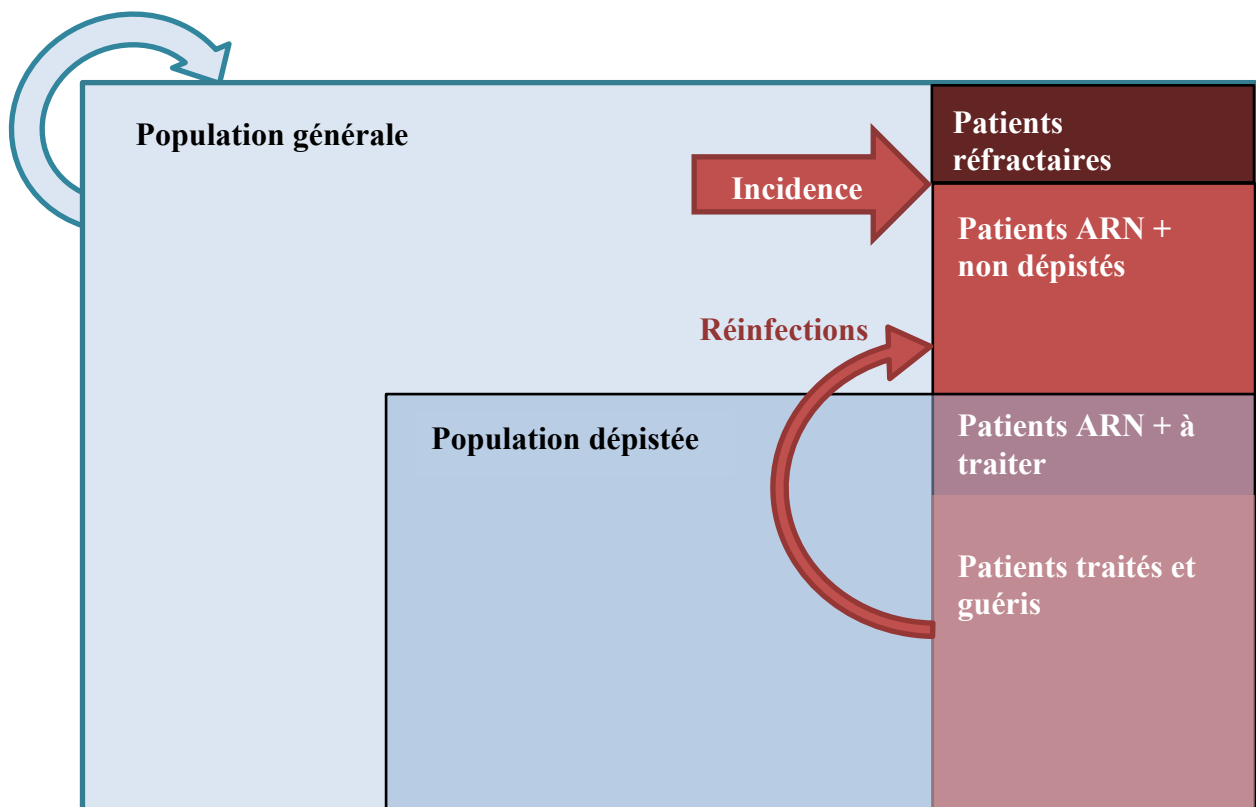
Les populations d'intérêt dans une AIB sont la population « cible », éligible à l'intervention étudiée, et la population « rejointe », qui correspond à la population bénéficiant effectivement de l'intervention étudiée. En général la population cible correspond à la population atteinte de la maladie, or dans cette analyse, l'intervention est le dépistage et le traitement de l'hépatite C. Étant donné que le dépistage concerne également des personnes non infectées, on ne peut pas limiter l'analyse à la seule population prévalente et/ou incidente. La population cible paramétrée pour le modèle est donc l'ensemble de la population française âgée de plus de 18 ans, à laquelle on applique un taux de dépistage. La population rejointe (qui engendre des coûts) est la population effectivement dépistée.

La population **prévalente**, c'est-à-dire infectée par le VHC, se découpe en plusieurs groupes. Du fait des particularités de l'hépatite C, une partie de la population infectée n'est pas dépistée, ignore son diagnostic et donc ne peut pas être traitée : c'est le groupe « à dépister » (à l'inverse, une partie de la population est dépistée mais n'est pas porteuse du virus et n'est donc pas traitée non plus). A l'intersection de la population infectée et de la population dépistée, on trouve la population « diagnostiquée », c'est la population à traiter. L'OMS recommande un accès au traitement après le dépistage de 80% minimum. Tous les patients diagnostiqués ne vont pas

avoir accès au traitement, particulièrement dans le cas d'usagers de drogues ou de patients précaires (personnes sans domicile fixe, migrants) ou bien de personnes ne souhaitant pas se faire traiter : ce sont les patients diagnostiqués « perdus de vue ». Il existe aussi une partie de la population dite « réfractaire » : elle regroupe les personnes potentiellement infectées et refusant de se faire dépister ou n'étant pas atteignables par des campagnes de dépistage.

La plupart des cas **incidents** proviennent de la population générale, cependant il faut aussi prendre en compte le fait que certains patients traités et soignés peuvent être exposés à nouveau au virus et donc se réinfecter et s'ajouter aux cas incidents provenant de la population générale.

Figure 13 : Schéma de la population du modèle. L'infection par le VHC est représentée par la couleur rouge.



Données épidémiologiques

Prévalence de l'hépatite chronique C en 2019 :

En 2014, la proportion de patients en France avec une infection active (ARN+) non-dépistés a été estimée à 74 102 individus [50]. En considérant que la proportion des patients ignorant leur infection est de 43.4% (d'après cette même étude), la prévalence de l'hépatite chronique C active en 2014 est estimée à 170 742 patients en France.

D'après les données du Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques (GERS), 75 137 patients ont été traités par AAD entre 2014 et 2019. Sur les 170 742 patients prévalents en 2014, il en resterait donc 95 605 à traiter en 2019.

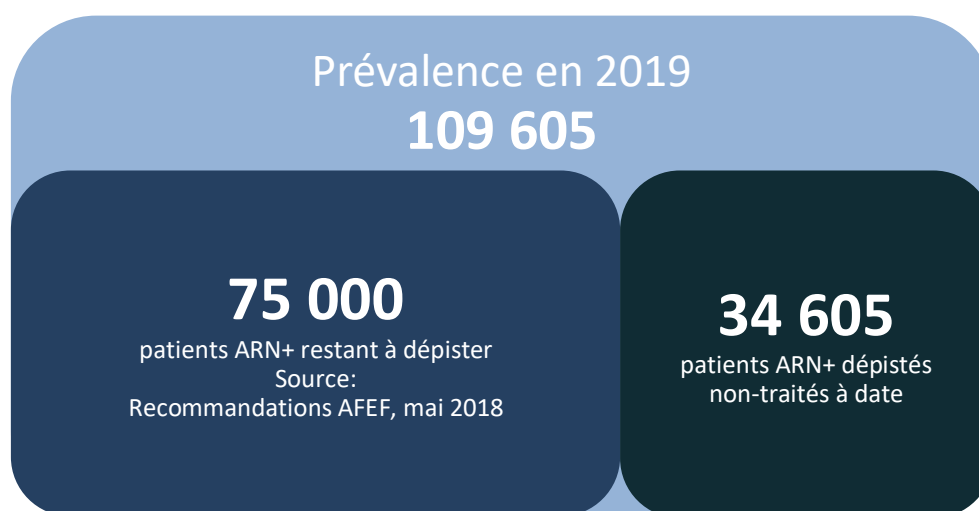
A ces patients prévalents, il faut ajouter les cas incidents, estimés à 14 000 pour la période 2015-2018 (incidence de 3 500 cas/an, cumulée sur 4 ans [44], [51]).

Au total, la prévalence des patients ARN + en 2019 est estimée à 109 605.

Cette estimation est proche de celle présentée par le Dr Roudot-Thoraval le 15 mai 2018 à l'occasion du colloque national « Journée nationale de lutte contre les hépatites virales » (« 110 000 malades à traiter »). Parmi ces 109 605 patients infectés, on estime que 75 000 n'ont pas été dépistés [52], un nombre proche de celui annoncé en 2014.

La distribution de la population prévalente par classes d'âge a été estimée à partir des données de l'enquête LaboHep de 2016.

Figure 14 : Schéma de la structure de la population prévalente en 2019



Incidence et réinfection

Au lancement de l'analyse, l'incidence est estimée à 3 500 cas par an. Cette incidence évolue ensuite au cours de la simulation : le taux de contamination est proportionnel au nombre de patients infectés capables de transmettre l'infection. Au fur et à mesure que ces patients sont traités, le taux d'incidence diminue.

Il faut ajouter à cette incidence le taux de réinfection des patients guéris. En effet, des patients traités peuvent se trouver ré-exposés au virus et donc réinfectés. Ce taux de réinfection est estimé à 0.59% par an [52].

Structure de la population générale

Ce modèle ne concerne pas uniquement la population atteinte d'hépatite C mais aussi la population générale, qui est la population susceptible de bénéficier du dépistage. La population générale a été modélisée à partir des données démographiques de l'INSEE (pour la taille de la population et les classes d'âge).

C. Données implémentées dans le modèle : états de santé, probabilités de transition, et valorisation des états

États de santé :

Le modèle de Markov est constitué de 9 états de santé, associés à des coûts et à des utilités différents :

- Hépatite chronique C au stade F0
- Hépatite chronique C au stade F1
- Hépatite chronique C au stade F2
- Hépatite chronique C au stade F3
- Cirrhose compensée (hépatite chronique C au stade F4)
- Cirrhose décompensée
- Carcinome hépatocellulaire
- Greffe hépatique : cet état de santé est associé à un coût et une utilité différents pour la première année, en raison de la transplantation qui a lieu uniquement au premier cycle, mais le patient peut rester dans cet état de santé durant plusieurs cycles.
- Décès

Le stade « hépatite aiguë C » n'est pas un état de santé car ce stade n'est pas pris en compte dans le modèle de Markov. En effet, le modèle de Markov concerne uniquement l'hépatite chronique C. De plus, ce stade de la maladie est la plupart du temps asymptomatique et donc non pris en charge, il n'entraîne donc pas de modification de l'utilité ni de surcoût.

Une fois dépisté et traité, le patient reste dans le modèle de Markov mais ne progresse plus : il peut rester dans l'état de santé dans lequel il était au moment du traitement, ou décéder.

Probabilités de transition pour chaque cycle :

Toutes les probabilités de transition sont répertoriées dans un tableau disponible en Annexe (voir page 95).

La probabilité de transition de l'hépatite aiguë vers la chronicité est fixée à 82% pour toutes les classes d'âge [53].

Les probabilités de transition à travers les différents stades de la maladie dépendent de l'âge des patients [54].

La probabilité de transition de la cirrhose compensée à la cirrhose décompensée est de 3% [55].

La cirrhose décompensée peut mener à une greffe hépatique dans 7,38% des cas [56], [57], ou bien vers le décès dans 20% des cas [55].

Après une greffe hépatique, la probabilité de décès est de 10,7% la première année, puis de 4,9% les années suivantes [58].

La probabilité de transition vers le CHC est de :

- 0,24% à partir du stade F3 [55], [59] ;
- 3,63% à partir du stade F4 [55], [60].

La probabilité de transition du CHC vers le décès est de 70,7% la première année [55], [61], puis de 16,16% les années suivantes [61].

Coûts :

Seuls les coûts directs sont pris en compte dans le modèle : coût du dépistage, coût des traitements et coûts associés au suivi des patients.

Coûts par état de santé : les coûts par état de santé sont issus de la littérature [62].

Tableau 4 : coûts par état de santé

Poste de coût	Valeur
Coût de suivi annuel F0	348€
Coût de suivi annuel F1	348€
Coût de suivi annuel F2	348€
Coût de suivi annuel F3	406€
Cirrhose (F4)	1 523€
Cirrhose décompensée	12 457€
Carcinome hépatocellulaire	13 968€

Greffe du foie (1e année)	59 733€
Greffe du foie (années suivantes)	5 958€

En plus des coûts implémentés dans le modèle de Markov, pour l'analyse d'impact budgétaire il faut prendre en compte les coûts associés à la stratégie de dépistage et les coûts de traitement. Nous ne présentons pas la valorisation de l'utilité de chaque état de santé car l'utilité n'est pas prise en compte dans notre analyse d'impact budgétaire.

Coût du dépistage :

Le modèle ne prend en compte que le dépistage réalisé en laboratoire de biologie médicale, tel que c'est le cas pour la plupart des patients actuellement : une sérologie est réalisée, si elle est positive elle est confirmée par une sérologie sur un deuxième prélèvement. En cas de positivité, le caractère actif de l'infection est évalué par un test virologique (PCR).

Le coût des actes de biologie médicale est déterminé par un coefficient appliqué à une « lettre-clé ». La lettre-clé utilisée dans les actes de dépistage du VHC est la lettre-clé B, dont le tarif a été fixé à 0,27€ en métropole⁴. Le code associé au test sérologique est 48B, ainsi le tarif de ce test est $48 \times 0,27 = 12,96$ €. Si le test sérologique est positif, un test virologique (codé 200B) coûtant **54,00 €** est effectué [63]. Le test virologique confirme le test sérologique dans 65% des cas [64].

Coût des traitements :

Plusieurs traitements sont disponibles pour traiter l'hépatite chronique C, cependant dans cette analyse, on ne considère qu'un coût de traitement unique. Cela est possible car on considère que tous les patients sont traités par AAD et que tous les AAD ont un prix équivalent. Le prix utilisé dans le modèle est celui de MAVIRET® : 28 000€ par cure (EPCLUSA® est commercialisé au prix de 9 900€ la boîte, soit 29 700€ pour une cure de 12 semaines).

⁴ <https://www.ameli.fr/laboratoire-danalyses-medicales/exercice-liberal/facturation-remuneration/tarifs/tarifs>

Chapitre 2 : Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Deux leviers d'action majeurs sont mobilisables pour atteindre l'objectif d'élimination de l'hépatite C en France pour 2025 :

- Le dépistage, modélisé par le nombre de tests sérologiques réalisés chaque année. Cette étape est cruciale car une proportion importante de patients ignore l'infection et donc ne peut pas être traitée. L'Organisation Mondiale de la Santé recommande une couverture du dépistage à 90%.
- Le traitement des patients diagnostiqués. En effet, une fois diagnostiqués, tous les patients ne bénéficient pas toujours d'un traitement même s'il leur est proposé (notamment pour des raisons de précarité, de refus du patient), ce sont les patients perdus de vue après le diagnostic. L'Organisation Mondiale de la Santé recommande un accès aux traitements de 80%.

Ce sont ces 2 paramètres qui seront modifiés d'un scénario à l'autre dans notre analyse.

A. Résultat du scénario n°1

Le scénario n°1 ou scénario de référence est la situation actuelle, qui se base sur l'hypothèse d'un statu quo depuis 2016, à partir des données de l'enquête LaboHep. Au niveau national, on considère donc que 3,95 millions de tests sérologiques sont réalisés chaque année et que 75% des patients dépistés sont traités ([65], données GERS).

Efficacité clinique

D'après la modélisation, la stratégie actuelle poursuivie jusqu'en 2030 aura permis de **traiter et guérir l'infection chez 74 000 patients**.

La modélisation conclut à 12 008 « événements cliniques » (cirrhoses décompensées, carcinomes hépatocellulaires et transplantations hépatiques cumulés) sur la période 2019 – 2030. Le nombre de décès pour cette même période est estimé à 10 565.

On observe également 26 919 cas incidents sur cette période, qui vont engendrer des dépenses liées au dépistage et au traitement.

Selon ce scénario, en 2030, l'incidence est estimée à 1 416 nouveaux cas par an. Il restera 13 000 patients infectés mais ignorant leur infection ainsi que 2 180 patients dits réfractaires.

Au total, il restera donc près de 28 000 patients prévalents (patients diagnostiqués mais non traités + patients non dépistés + patients réfractaires + patients en échec de traitement).

Coûts

Le coût total de ce scénario pour l'Assurance Maladie est estimé à **4 803 396 307€**, décomposé comme suit :

- 1 617 979 467€ de soins médicaux ;
- 2 562 415 987€ de traitements par AAD ;
- 623 000 853€ de dépistage.

Dans la situation actuelle, les dépenses liées à l'hépatite C sont majoritairement dues aux coûts des traitements, suivi par les coûts des soins médicaux, pour prendre en charge les 12 000 événements cliniques liés à l'évolution de l'infection.

B. Scénario n°2 : des efforts modérés pour approcher l'élimination

Dans ce scénario intermédiaire, on considère une augmentation du dépistage de 10%, pour atteindre 4,34 millions de tests réalisés par an, et une couverture thérapeutique de 80%, selon les recommandations de l'OMS.

Efficacité clinique

D'après la modélisation, la stratégie du scénario n°2 poursuivie jusqu'en 2030 aura permis de **traiter et de constater une guérison de l'infection chez 80 000 patients**.

La modélisation conclut à 11 335 événements cliniques sur la période 2019 – 2030, soit 673 événements évités par rapport au scénario de base (54 cirrhoses décompensées, 497 CHC et 122 transplantations hépatiques). Le nombre de décès pour cette même période est estimé à 9 860, soit 705 décès évités.

On observe également 25 213 cas incidents sur cette période, c'est 1 706 infections évitées par rapport au scénario de base.

Selon ce scénario, en 2030, l'incidence est estimée à 1 245 nouveaux cas par an. Il restera 10 000 patients infectés mais ignorant leur infection ainsi que 2 130 patients dits réfractaires.

Au total, la prévalence de l'hépatite C chronique en 2030 est estimée à 22 000 patients si on applique la stratégie n°2.

Coûts

Le coût total de ce scénario pour l'Assurance Maladie est estimé à 5 041 414 918€, soit près de **238 millions d'euros de plus** que dans le scénario de base. Le coût total est constitué de :

- 1 598 547 718€ de soins médicaux ;
- 2 758 379 922€ de traitements par AAD ;
- 684 487 278€ de dépistage.

Ce surcoût de 238 millions d'euros représente une augmentation de 5% des dépenses de l'Assurance Maladie pour la prise en charge de l'hépatite C. Ce surcoût est porté par une augmentation de presque 200 millions des dépenses liées au traitement et de 61 millions des dépenses liées au dépistage. Une légère économie est réalisée sur les dépenses liées aux soins car cette stratégie permet d'éviter quelques événements cliniques.

C. Scénario n°3 : une politique ambitieuse pour atteindre l'élimination en 2025

Ce scénario met en évidence les efforts nécessaires pour atteindre l'élimination de l'hépatite C en 2025. Il est nécessaire de préciser que ce scénario, bien que visant l'élimination en 2025, est analysé en 2030, pour être comparable aux deux scénarii précédents. De plus, un horizon temporel postérieur à 2025 permet d'évaluer les économies réalisées sur les soins médicaux du fait de la diminution attendue des événements cliniques à traiter.

Dans cette stratégie, l'accès aux traitements est fixé à 90% et le nombre de tests de dépistage est déterminé pour atteindre l'élimination en 2025. Une augmentation drastique du nombre de tests sérologiques est nécessaire pour atteindre cet objectif : il faut en réaliser 8 614 209 par an, soit le double du nombre de tests réalisés chaque année dans la stratégie actuelle.

En raison de la progression silencieuse de l'hépatite C et de la proportion de personnes infectées réfractaires au dépistage et/ou au traitement, un objectif de prévalence et d'incidence nulles semble très difficile à atteindre. Dans cette analyse, nous avons cherché à atteindre un « seuil d'élimination » en 2025, défini comme le contrôle de la pathologie avec une **prévalence de 10% comparée à la situation actuelle** (soit près de 11 000 patients encore infectés en 2025) et une **incidence maintenue sous la barre des 1 000 nouveaux cas par an**. Dans ces conditions, même après avoir atteint le seuil d'élimination tel que défini précédemment, il est

nécessaire de maintenir une « pression de dépistage » sur la population afin d'éviter une recrudescence de la maladie.

Efficacité clinique

D'après la modélisation, la stratégie du scénario n°3 poursuivie jusqu'en 2030 aura permis de **de constater une guérison de l'infection chez 90 000 patients.**

Dans ce scénario, la modélisation conclut à 8 364 événements cliniques sur la période 2019 – 2030, soit 3 644 événements évités par rapport au scénario de base (337 cirrhoses décompensées, 2 620 CHC et 687 transplantations). Le nombre de décès pour cette même période est estimé à 6 617, soit 3 949 décès évités.

On observe également 17 371 nouveaux cas sur cette période, soit 9 548 infections évitées par rapport au scénario de base.

Selon ce scénario, en 2030, l'incidence est estimée à 776 nouveaux cas par an, ce qui est effectivement inférieur au seuil de 1 000 nouveaux cas par an fixé précédemment. Il restera 3 500 patients infectés mais ignorant leur infection ainsi que 2 000 patients dits réfractaires. **Au total, en appliquant cette stratégie n°3, la prévalence de l'hépatite C chronique en 2030 est estimée à 7 000 patients**, inférieure au seuil de 11 000 cas (10% de la prévalence actuelle) fixé pour définir l'élimination.

Coûts

Ce scénario est le plus ambitieux : le coût total de ce scénario pour l'Assurance Maladie est estimé à 5 883 851 241€, soit **1 milliard d'euros de plus que dans le scénario de base** (ce qui représente une augmentation de 22,5% des dépenses liées au VHC). Le coût total est constitué de :

- 1 520 321 833€ de soins médicaux ;
- 3 256 329 134€ de traitements par AAD ;
- 1 107 200 274€ de dépistage.

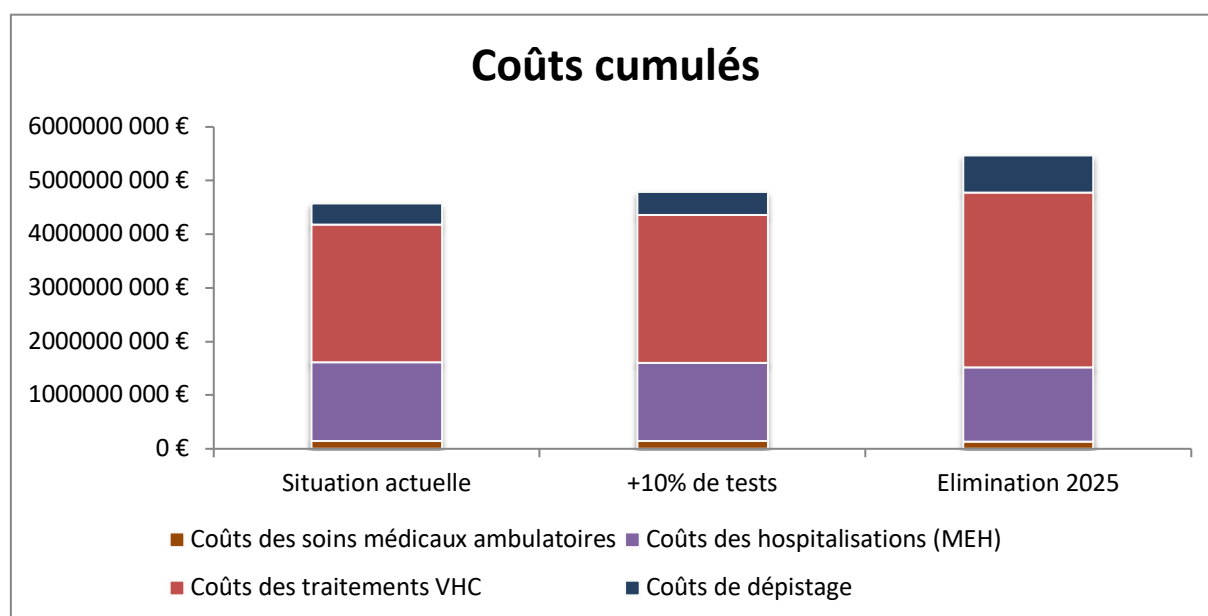
Dans ce scénario, l'augmentation de l'impact budgétaire est majoritairement portée par le coût des traitements (700 M€ de plus par rapport à la stratégie actuelle) cependant le coût du dépistage a connu une forte augmentation aussi : presque de 500M€ supplémentaires par rapport à la stratégie actuelle. On observe cependant une économie proche de 100 M€, réalisée grâce à une baisse des dépenses de soins médicaux.

Il convient toutefois de noter que les économies réalisées suite à l'élimination d'une pathologie ne peuvent se voir que si on dispose d'un recul suffisant. Dans le cas présent, la simulation court jusqu'en 2030, ce qui ne laisse que 5 ans pour observer les économies réalisées par les événements cliniques évités. Dans le cas d'une maladie à l'évolution assez lente, comme c'est le cas pour l'hépatite C, un horizon temporel plus lointain permettrait de mettre en évidence plus de différences entre les scénarios, mais cela va à l'encontre de la philosophie de l'analyse d'impact budgétaire, qui a pour objectif d'identifier les ressources monétaires à mobiliser à court terme.

Tableau 5 : Comparaison des 3 stratégies (analyse principale)

	Situation actuelle	+10% de tests	Elimination 2025
Année d'élimination	2041	2037	2025
Nombre d'évènements cliniques	12 008	11 335	8 364
Evènements cliniques évités		673	3 644
- Cirrhoses décompensées		54	337
- CHC		497	2 620
- Transplantations		122	687
Nombre de décès	10 565	9 861	6 617
Décès évités		705	3 949
Nombre de cas incidents	26 919	25 213	17 371
Cas incidents évités		1 706	9 548
Coûts totaux	4 803 396 307 €	5 041 414 918 €	5 883 851 241 €
- Soins médicaux	1 617 979 467 €	1 598 547 718 €	1 520 321 833 €
- Coût des AAD	2 562 415 987 €	2 758 379 922 €	3 256 329 134 €
- Coût du dépistage	623 000 853 €	684 487 278 €	1 107 200 274 €
Coûts différentiels (par rapport au scénario n°1)		238 018 611 €	1 080 454 934 €

Figure 15 : Coûts cumulés pour chaque stratégie en analyse principale



Les résultats de la modélisation concluent à un impact financier de plus de 4 milliards d’euros nécessaire pour perpétuer notre stratégie actuelle de dépistage et de traitement de l’hépatite C jusqu’en 2030. En continuant à appliquer cette stratégie, il ne sera pas possible d’atteindre les objectifs d’élimination en 2025 : en partant de 109 000 patients en 2019, il restera 22 000 patients à guérir en 2025 et on constatera près de 1 200 nouveaux cas par an.

Afin d’atteindre l’objectif d’élimination de l’hépatite C, défini par une prévalence diminuée de 90% par rapport à 2019 et une incidence inférieure à 1000 nouveaux cas par an, il serait nécessaire d’augmenter drastiquement le nombre de dépistages réalisés chaque année.

Une stratégie augmentant le nombre de dépistages de 10% permettrait d’atteindre l’élimination en 2037, avec un impact financier évalué à un peu plus de 5 milliards d’euros (surcoût de 240 millions d’euros par rapport à la stratégie actuelle).

Avec une stratégie suffisamment ambitieuse pour éliminer l’hépatite C en France pour 2025, l’impact financier est évalué à 5,9 milliards d’euros. Le surcoût par rapport à la stratégie actuelle serait de l’ordre d’un milliard d’euros. Ce surcoût est porté principalement par l’augmentation des dépenses liées aux traitements (+ 694 millions), mais aussi par l’augmentation des dépenses liées au dépistage (+ 484 millions) et est légèrement compensé par une diminution des coûts associés aux soins médicaux (- 100 millions).

Chapitre 3 : Analyses de sensibilité

A. Choix de l'horizon temporel

Pour les analyses médico-économiques comme les analyses coût-utilité, il est recommandé de choisir un horizon temporel « vie entière » afin d'analyser les coûts de la thérapie en regard des bénéfices attendus sur la vie entière du patient. Pour les analyses d'impact budgétaire, c'est un horizon temporel court (3 à 5 ans) qui est recommandé par la HAS. Dans le cas de l'élimination d'une maladie, un horizon temporel court mettra en avant des dépenses importantes engagées pour la campagne d'élimination, tandis qu'un horizon temporel plus long permettra d'identifier les bénéfices liés à l'élimination, et notamment des économies réalisées car les coûts liés aux soins médicaux ont été diminués par l'élimination de la maladie.

1. Horizon temporel 2025 :

Le choix de cet horizon temporel est plus proche des recommandations méthodologiques de la HAS pour l'AIB, et permet aux décideurs politiques d'anticiper les dépenses dans un avenir plus proche. Cependant ce choix d'horizon temporel ne permettra pas de mettre en évidence d'éventuelles économies réalisées grâce à la réduction des infections. De plus les différences entre les 3 stratégies seront plus discrètes.

Efficacité clinique

Tableau 6 : résultats cliniques des 3 stratégies à l'horizon 2025

	Situation actuelle	+10% de tests	Elimination 2025
Nombre d'évènements cliniques	7 852	7 506	5 597
Evènements cliniques évités		346	2 255
Nombre de décès	8 034	7 672	5 598
Décès évités		362	2 436
Nombre de cas incidents	18 760	17 951	13 247
Cas incidents évités		809	5 513
Incidence en 2025	2 026	1 845	1 002
Prévalence en 2025	47 574	40 597	10 965

On constate que les différences entre les stratégies n°1 et n°2 sont plus discrètes avec cet horizon temporel. Bien que moins importants, les nombres d'événements cliniques, de décès et de cas

incidents évités avec la stratégie n°3 restent conséquents, car nous analysons la situation en 2025, année à laquelle l'élimination est atteinte avec la stratégie n°3.

Coûts

Tableau 7 : résultats économiques des 3 stratégies à l'horizon 2025

	Situation actuelle	+10% de tests	Elimination 2025
Coûts des soins médicaux	1 033 184 245 €	1 025 309 017 €	983 709 044 €
Coûts des traitements VHC	1 903 817 704 €	2 121 218 725 €	3 054 070 588 €
Coûts de dépistage	364 885 310 €	400 979 458 €	790 249 695 €
Coûts totaux	3 301 887 258 €	3 547 507 200 €	4 828 029 327 €
Coûts différentiels		245 619 941 €	1 526 142 069 €

Avec un horizon temporel qui s'arrête en 2025, les dépenses liées au VHC augmentent de 46% entre la stratégie n°1 et la stratégie n°3 (contre 22,5% avec un horizon temporel à 2030). Cette différence s'explique par le fait qu'après 2025, dans la stratégie n°3, la majeure partie des dépenses a déjà été effectuée, il reste moins d'événements cliniques à prendre en charge et moins de nouvelles infections dépistées à traiter.

Ainsi, cet horizon temporel met en évidence le surcoût lié à une politique de dépistage et de traitement intensive mais occulte les économies réalisées grâce à une élimination de la maladie, qui interviennent plus tard.

2. Horizon temporel 2040 :

Le choix de cet horizon temporel s'éloigne des recommandations méthodologiques de la HAS pour l'AIB, et l'anticipation des dépenses est difficile pour les décideurs politiques car l'incertitude sur la situation économique de la France dans plus de 20 ans est importante. Cependant ce choix d'horizon temporel permettra de mettre en évidence les économies réalisées grâce à la réduction des infections, dans la stratégie n°3 mais aussi dans la stratégie n°2, qui doit permettre d'atteindre l'élimination en 2037. Ainsi les différences entre les 3 stratégies seront plus marquées.

Efficacité clinique

Tableau 8 : résultats cliniques des 3 stratégies à l'horizon 2040

	Situation actuelle	+10% de tests	Elimination 2025
Nombre d'évènements cliniques	18 619	17 412	13 314
Evènements cliniques évités		1 207	5 304
Nombre de décès	13 026	11 802	7 579
Décès évités		1 225	5 447
Nombre de cas incidents	37 496	34 506	24 229
Cas incidents évités		2 990	13 267
Incidence en 2040	844	751	615
Prévalence en 2040	11 474	8 490	4 935

On constate que les stratégies n°2 et n°3 ont permis d'atteindre les objectifs de l'élimination. La stratégie n°1 en est également proche : l'incidence est inférieure au seuil de 1 000 nouveaux cas par an mais la prévalence est encore légèrement supérieure au seuil fixé. Il est cependant prévu que cette stratégie atteindra l'élimination en 2041.

Coûts

Tableau 9 : résultats économiques des 3 stratégies à l'horizon 2040

	Situation actuelle	+10% de tests	Elimination 2025
Coûts des soins médicaux	2 581 648 093 €	2 533 891 896 €	2 401 095 823 €
Coûts des traitements VHC	3 181 726 948 €	3 293 280 661 €	3 463 127 595 €
Coûts de dépistage	1 136 900 414 €	1 233 845 587 €	1 619 674 124 €
Coûts totaux	6 900 275 455 €	7 061 018 144 €	7 483 897 543 €
Coûts différentiels		160 742 689 €	583 622 088 €

Avec un horizon temporel fixé à 2040, on constate une augmentation des dépenses liées au VHC de 8% entre la stratégie n°1 et la stratégie n°3 (contre 22,5% avec un horizon temporel à 2030). En effet, les dépenses liées au traitement et au dépistage sont supérieures de près de 700M€ dans la stratégie n°3 mais cette stratégie a permis de réaliser presque 200M€ d'économie sur les soins médicaux.

Avec cet horizon temporel fixé à 2040, on remarque que la stratégie n°3 s'accompagne toujours d'un surcoût par rapport à la stratégie actuelle, cependant le différentiel entre les 2 stratégies est passé de 1,5 Mds € avec un horizon temporel fixé à 2025 à 0,5 Md €.

Reculer l'horizon temporel permet de lisser les différences de coûts entre les 3 stratégies tout en mettant en évidence des différences d'efficacité clinique importantes. Malgré cet horizon temporel lointain, les économies réalisées par l'atteinte du seuil d'élimination en 2025 ne parviennent toujours pas à compenser les coûts du dépistage et du traitement lorsque l'on compare la stratégie n°3 à la stratégie actuelle.

Un horizon temporel bien plus lointain est nécessaire pour permettre d'envisager un impact budgétaire moindre grâce à la stratégie d'élimination la plus précoce, or plus l'horizon temporel est éloigné, plus l'incertitude quant à la situation économique est grande.

B. Prix facial et prix réel

Le prix des traitements est régulièrement renégocié avec le CEPS, en particulier en cas d'arrivée sur le marché de nouveaux traitements comparables ou de génériques. C'est ainsi que le prix du traitement de l'hépatite chronique C est passé de 56 000€ pour le sofosbuvir lors de son ATU, à 28 000€ pour la cure de l'association glécaprévir / pibrentasvir recommandée pour la prise en charge simplifiée quelques années plus tard. Il ne s'agit cependant là que des prix faciaux des traitements, c'est-à-dire ne prenant pas en compte les diverses remises possibles.

Les remises sont cependant confidentielles, il n'est donc pas possible de prendre en compte le prix réel des traitements dans notre modélisation. Nous avons donc décidé de faire deux analyses de sensibilité sur le prix des traitements : l'une estimant un prix réel à -15% et l'autre à -30%. Les prix sont considérés fixes sur toute la durée de l'analyse (dans la réalité, ils sont susceptibles de varier plusieurs fois sur 11 ans).

Ces analyses ne portent que sur les coûts, on ne présentera donc que les résultats économiques, pour un horizon temporel fixé à 2030, tel que dans notre analyse principale, puisque l'efficacité de chaque stratégie n'est pas modifiée par la variation de ce paramètre.

1. Prix réel à -15% (23 800€ la cure) :

Tableau 10 : résultats économiques des 3 stratégies à l'horizon 2030

	Situation actuelle	+10% de tests	Elimination 2025
Coûts des soins médicaux	1 617 979 467 €	1 598 547 718 €	1 520 321 833 €
Coûts des traitements VHC	2 178 053 589 €	2 344 622 933 €	2 767 879 764 €
Coûts de dépistage	623 000 853 €	684 487 278 €	1 107 200 274 €
Coûts totaux	4 419 033 909 €	4 627 657 929 €	5 395 401 871 €
Coûts différentiels		208 624 020 €	976 367 962 €

Comparée à l'analyse principale, cette analyse de sensibilité met en évidence une économie comprise entre 400 et 500M€ réalisée sur les coûts de traitement selon la stratégie adoptée. Le différentiel entre les 3 stratégies est également moins marqué : la stratégie n°2 engendre un surcoût de 209M€ dans cette analyse contre 238M€ dans l'analyse principale, et la stratégie n°3 engendre un surcoût de 976M€ dans cette analyse contre 1 080M€ dans l'analyse principale.

2. Prix réel à -30% (19 600€ la cure) :

Tableau 11 : résultats économiques des 3 stratégies à l'horizon 2030

	Situation actuelle	+10% de tests	Elimination 2025
Coûts des soins médicaux	1 617 979 467 €	1 598 547 718 €	1 520 321 833 €
Coûts des traitements VHC	1 793 691 191 €	1 930 865 945 €	2 279 430 394 €
Coûts de dépistage	623 000 853 €	684 487 278 €	1 107 200 274 €
Coûts totaux	4 034 671 511 €	4 213 900 941 €	4 906 952 501 €
Coûts incrémentaux		179 229 430 €	872 280 990 €

Comparée à l'analyse principale, cette analyse de sensibilité met en évidence une économie réalisée sur les coûts de traitement allant de 700M€ à 1 Md€ selon la stratégie analysée (pour rappel le coût des traitements dans le scénario n°3 de l'analyse principale est de 3,3 Mds€, il est de 2,3Mds€ dans cette dernière analyse de sensibilité). Le différentiel entre les 3 stratégies est encore moins marqué que dans notre précédente analyse de sensibilité : la stratégie n°2 engendre un surcoût de 179M€ dans cette analyse contre 238M€ dans l'analyse principale, et la stratégie n°3 engendre un surcoût de 872M€ dans cette analyse contre 1 080M€ dans l'analyse principale. Dans ce scénario, l'impact budgétaire de la stratégie n°3 (4,9 Mds€) est comparable à celui de la stratégie n°1 de notre analyse principale (4,8 Mds€).

Dans toutes nos analyses, les coûts de traitement représentent le poste de dépense le plus important du budget consacré au VHC ; une réduction du prix des traitements, par le biais de remises (prix réel comparé aux prix facial) ou bien par le biais de renégociation des tarifs avec le CEPS, permet de réviser à la baisse l'impact budgétaire de chacune des stratégies. A ce stade, il n'y a pas de raison de penser que les prix des traitements vont augmenter, on peut donc affirmer que les résultats de notre analyse principale surestiment les coûts liés aux traitements.

C. Prix des tests de diagnostic

Dans le contexte d'un dépistage généralisé pour identifier les patients à traiter, le volume des personnes ayant recours à un test sérologique est considérable, et un nombre important de ces personnes bénéficie également par la suite du test virologique, il est donc attendu qu'une baisse des tarifs de ces tests aura un impact sur les dépenses de chacune des stratégies. Les tarifs sont cependant moins élevés que ceux des traitements, la marge de négociation est donc plus étroite. La promesse d'un grand volume de patients à tester pourrait cependant permettre de négocier des tarifs intéressants avec les industriels produisant les dispositifs de dépistage, en particulier pour les tests plus récents comme par exemple Xpert® HCV de Cepheid, permettant de réaliser le test rapidement, hors d'un laboratoire de biologie médicale.

Nous avons donc décidé de faire deux analyses de sensibilité sur le prix des tests : l'une estimant un prix révisé à -10% et l'autre à -20%.

1. Prix -10% : 11,66€ pour le test sérologique et 48,6€ pour le test ARN

Tableau 12 : résultats économiques des 3 stratégies à l'horizon 2030

	Situation actuelle	+10% de tests	Elimination 2025
Coûts des soins médicaux	1 617 979 467 €	1 598 547 718 €	1 520 321 833 €
Coûts des traitements VHC	2 562 415 987 €	2 758 379 922 €	3 256 329 134 €
Coûts de dépistage	560 511 195 €	615 830 019 €	996 141 401 €
Coûts totaux	4 740 906 648 €	4 972 757 659 €	5 772 792 367 €
Coûts incrémentaux		231 851 011 €	1 031 885 719 €

Comparée à l'analyse principale, cette analyse de sensibilité met en évidence une économie réalisée sur les coûts de tests de diagnostic allant de 60M€ à 111 M€ selon la stratégie analysée.

2. Prix -20% : 10,37€ pour le test sérologique et 43,2€ pour le test ARN

Tableau 13 : résultats économiques des 3 stratégies à l'horizon 2030

	Situation actuelle	+10% de tests	Elimination 2025
Coûts des soins médicaux	1 617 979 467 €	1 598 547 718 €	1 520 321 833 €
Coûts des traitements VHC	2 562 415 987 €	2 758 379 922 €	3 256 329 134 €
Coûts de dépistage	498 495 469 €	547 694 087 €	885 929 642 €
Coûts totaux	4 678 890 923 €	4 904 621 727 €	5 662 580 609 €
Coûts incrémentaux		225 730 804 €	983 689 686 €

Comparée à l'analyse principale, cette analyse de sensibilité met en évidence une économie réalisée sur les coûts de tests de diagnostic allant de 120M€ à 220 M€ selon la stratégie analysée.

Renégocier les tarifs des tests permettrait donc de réaliser des économies, cependant la marge de manœuvre est faible et malgré le volume important de patients recevant ces tests, ces économies restent modestes comparées aux économies réalisables par une renégociation des prix des médicaments.

Synthèse de la partie 2

Afin d'anticiper les dépenses nécessaires à l'élimination de l'hépatite C en France, un modèle d'impact budgétaire a été élaboré, sur la base d'un arbre de décision et d'un modèle de Markov. Les données implémentées dans le modèle sont issues d'une revue bibliographique concernant l'épidémiologie, les coûts de prise en charge et les probabilités de transition entre chaque état. L'analyse principale a lieu sur un horizon temporel de 11 ans (jusqu'en 2030).

3 stratégies sont comparées : une stratégie dite « actuelle », basée sur la situation de 2016, une stratégie intermédiaire avec +10% de tests sérologiques réalisés chaque année, et une stratégie ambitieuse avec un nombre de tests sérologiques suffisants pour réaliser l'élimination en 2025. En 2030, l'impact financier est évalué à 4,8 milliards d'euros pour la stratégie n°1 (avec une élimination attendue pour 2041), à 5 milliards pour la stratégie n°2 (permettant d'atteindre l'élimination en 2037), et à 5,9 milliards pour la stratégie n°3.

Comme toutes les modélisations, ces résultats sont à nuancer en raison de l'incertitude liée à la structure du modèle et aux paramètres utilisés. Dans ce contexte, il est utile de réaliser des analyses de sensibilité afin d'analyser l'impact de la variation de certains paramètres. Nous avons donc présenté des analyses de sensibilité portant sur le choix de l'horizon temporel, le prix de la cure d'AAD et le coût associé au dépistage.

Partie 3 : Discussion

Les résultats de la modélisation vus précédemment permettent d'anticiper les dépenses à engager pour 3 stratégies d'élimination. Il ne s'agit cependant que d'une modélisation, c'est-à-dire une représentation simplifiée de la réalité, dont les résultats doivent être discutés. De plus, les dépenses estimées pour les stratégies n°2 ou n°3 ne seront engagées que si une campagne de santé publique est mise en place pour organiser le dépistage à plus grande échelle.

Chapitre 1 : Forces et limites de la modélisation

La modélisation de l'impact budgétaire de l'élimination de l'hépatite C en France s'inscrit dans un contexte de volonté nationale et internationale d'élimination de la maladie et permet d'anticiper les dépenses qu'il faudrait engager pour atteindre cet objectif.

La modélisation présentée dans cette thèse présente plusieurs points forts et plusieurs limites.

A. Points forts

Le modèle présenté ne se limite pas aux coûts de traitements et des soins médicaux des patients atteints de la maladie comme la plupart des modèles d'impact budgétaire (développés en général pour les agences d'évaluation des technologies de santé), mais prend en compte la population générale, pour intégrer la dimension diagnostique à l'analyse d'impact budgétaire.

La structure du modèle repose sur un arbre de décision et un modèle de Markov. Ce choix méthodologique permet de prendre en compte les dépenses liées à la prise en charge de l'hépatite C grâce au modèle de Markov, et les dépenses liées à la stratégie de dépistage, dans l'arbre de décision.

Les données implémentées dans le modèle sont issues de publications scientifiques identifiées après une recherche bibliographique exhaustive, et des publications de surveillance épidémiologique propres à la France.

Le modèle compare plusieurs stratégies de dépistage et d'accès au traitement, et permet de comparer l'impact financier de ces stratégies mais aussi leur efficacité clinique (en termes de

décès ou événements évités) et la rapidité avec laquelle chaque stratégie devrait atteindre l'objectif d'élimination.

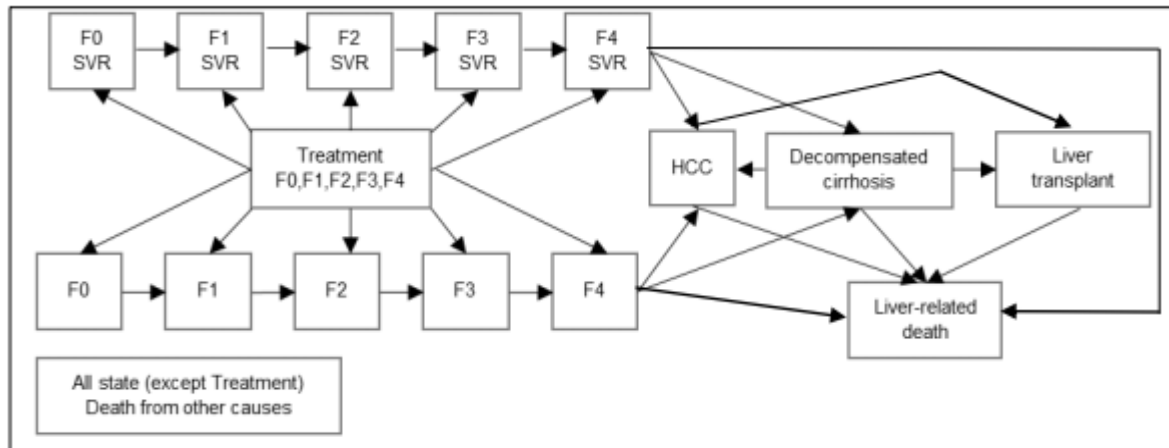
Nous avons réalisé plusieurs analyses de sensibilité afin de montrer l'impact de la variation de certains paramètres, particulièrement pour les prix des traitements et des dispositifs de diagnostic. Ce sont sur ces paramètres que les décideurs politiques pourraient potentiellement agir afin de limiter l'impact financier de l'augmentation du volume de personnes à tester et à traiter. Notre analyse de sensibilité sur l'horizon temporel permet de faire ressortir les économies réalisées à long terme grâce à une élimination rapide de la maladie.

B. Le modèle de Markov, un choix méthodologique discutable

Un modèle de Markov est un modèle statistique composé d'états et de transitions. Ce type de modèle est largement utilisé en économie de la santé car il permet de modéliser le parcours des patients atteints d'une maladie à travers plusieurs états de santé. Des probabilités de transition d'un état à l'autre sont déterminées, tandis qu'un coût est attribué à chaque état de santé. Dans une analyse coût-utilité, on attribue également une utilité, exprimée sous forme d'un score allant de 0 à 1, à chaque état de santé. Le produit du temps passé dans chaque état de santé et de l'utilité associée à chacun de ces états permet de valoriser l'utilité, la satisfaction, découlant de l'enchaînement des états de santé étudié. Cette utilité est généralement exprimée sous forme de QALY, *quality-adjusted life years*, unité qui reflète à la fois la qualité et l'espérance de vie.

A chaque cycle, le patient peut changer d'état de santé selon les probabilités de transition qui sont estimées par des méthodes statistiques. Ces probabilités ne changent pas selon le parcours préalable du patient, ce qui en fait un modèle « sans mémoire ». L'analyse du modèle débute à partir d'une cohorte théorique distribuée au début du processus dans les différents états de santé, une redistribution a lieu après chaque cycle dans chacun des états de santé, en fonction des probabilités de transition d'un état à un autre. Après un nombre de cycles fixé avant l'analyse (horizon temporel), les coût et l'efficacité associés au parcours de cette cohorte sont recueillis. C'est ce type de modèle qui a été utilisé dans les évaluations médico-économiques des AAD :

Figure 16 : Modèle de Markov utilisé pour évaluer l'efficacité d'un AAD



Source : Avis d'efficacité de HARVONI®

Ce type de modèle est adapté à l'évaluation des AAD car la cohorte étudiée est assimilée à la population d'un essai clinique qui suit un parcours plus restreint que dans la vie réelle, on ne modélise pas les interactions entre les individus.

La propagation d'un agent infectieux au sein d'une population est un phénomène dynamique : les effectifs d'individus sains et malades évoluent dans le temps, en fonction des contacts au cours desquels cet agent passe d'un individu infecté à un individu sain non immunisé, l'infectant à son tour. Ce phénomène peut être modélisé à l'aide de modèles dynamiques, dans lesquels des équations différentielles permettent de modéliser les interactions entre les individus et ainsi de modéliser la transmission de l'infection. Dans un modèle dynamique, la transmission de l'infection évolue dans le temps en fonction de l'état du système.

Le modèle de base est un modèle à trois compartiments appelé S I R, où S désigne, au sein de la population concernée, les individus Sains (ou Susceptibles d'être infectés), I désigne ceux qui sont Infectés et R ceux qui sont Rétablis (Recovered en anglais) et ne peuvent plus être infectés, sous l'hypothèse, liée à ce premier modèle, qu'un individu guéri est définitivement immunisé. L'effectif de chacune de ces populations est variable dans le temps, et modélisable en fonction du temps : $S(t)$, $I(t)$ et $R(t)$. L'épidémie se propage par les contacts entre les individus infectés et les individus sains, le nombre de ces contacts est proportionnel à S et à I à chaque temps donné. Avant toute simulation, il faut fixer les conditions initiales, c'est-à-dire $S(0)$, $I(0)$ et $R(0)$, ainsi que les valeurs des paramètres β , taux d'incidence et λ , durée de la maladie.

Ce modèle de base peut être complété pour répondre aux objectifs de la modélisation et prendre en compte les particularités de l'agent pathogène, ou de la population infectée par exemple. D'autres paramètres peuvent être implémentés dans le modèle, tels que la mortalité ou la virulence de l'agent pathogène. Il est également possible d'ajouter de nouveaux compartiments pour répartir la population selon le stade de l'infection (par exemple le patient pourrait être contaminé pendant une période d'incubation sans être encore contagieux, ou bien la virulence de l'agent pathogène pourrait varier selon les états de l'infection).

D'après le guide méthodologique de la HAS, « le type de modèle le plus adapté pour répondre à une question d'évaluation spécifique est choisi, compte tenu de quatre caractéristiques principales : la manière dont le modèle intègre le temps ; la capacité du modèle à prendre en compte l'incertitude sur les paramètres ; l'existence ou non d'interactions entre les individus et enfin l'unité statistique la plus adaptée entre un groupe d'individus présentant les mêmes caractéristiques ou bien des individus singuliers se distinguant sur leurs caractéristiques individuelles ».

Figure 17 : Typologie des modèles d'évaluation médico-économique

				Modèles de cohorte / agrégés		Modèles individus-centrés
				Déterministes	Stochastiques	Stochastiques
Prise en compte du temps	Implicite		Sans interactions	Arbre de décision	Arbre de décision (simulation Monte Carlo 2 nd ordre)	Arbre de décision (simulation Monte Carlo 1 ^{er} et 2 nd ordres)
	Explicite	Discret		Modèle de Markov	Modèle de Markov (simulation Monte Carlo 2 nd ordre)	Modèle de Markov (simulation Monte Carlo 1 ^{er} et 2 nd ordres)
		Continu	Avec interactions	Modèles dynamiques (systèmes d'équations différentielles)	Chaîne de Markov à temps discret (CMTD)	Micro simulations
					Chaîne de Markov à temps continu (CMTC)	Modèles à événements discrets

Source : Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS

Dans sa recommandation de prise en charge de l'hépatite C par les AAD publiée en 2014, le collège de la HAS remarquait que le modèle proposé pour l'évaluation de SOVALDI® ne tenait pas compte de la circulation des individus entre les pays et du risque de (re)contamination dans

les zones de forte endémie, ce qui représentait une limite à l'extension du modèle dans un objectif d'éradication de la maladie.

Ainsi, le choix d'un modèle de Markov pour faire analyser l'impact budgétaire d'une maladie infectieuse à l'échelle d'un pays est discutable. Dans un tel modèle, la cohorte étudiée est en « vase clos », on ne tient pas compte des interactions des individus entre eux, ni des entrées et sorties des individus. Dans le cadre de la modélisation de l'hépatite C, dont l'incidence est notamment influencée par les mouvements migratoires, un modèle plus complexe, tel un modèle dynamique, aurait été souhaitable.

Cependant, un modèle est avant tout une représentation simplifiée de la réalité. La réalisation d'un modèle plus proche de la réalité mais plus complexe expose au risque de ne pas être compréhensible par le public auquel il s'adresse. Actuellement, les modèles dynamiques sont rarement réalisés, leur interprétation est difficile et il n'existe peu ou pas de modèle validé permettant de les comparer (la CEESP souligne notamment cette difficulté dans son avis évaluant l'efficacité d'un vaccin avec un modèle dynamique et un modèle statique [66]). A l'inverse, le modèle de Markov est utilisé en routine, ses forces et ses limites sont bien identifiées, ce qui en rend la critique plus aisée. Ce type de modèle a été publié et validé à plusieurs reprises pour la prise en charge de l'hépatite C. De plus l'hépatite chronique C est une maladie longue, évoluant par stade, avec des coûts et des utilités différents pour chaque stade. Le VHC n'est pas un virus très virulent, contrairement aux agents pathogènes pour lesquels il est préférable de modéliser l'épidémie avec un modèle dynamique.

En prenant en considération l'objectif de la modélisation, le public concerné et les spécificités de la maladie étudiée, il apparaît que le modèle de Markov est un bon compromis pour obtenir une estimation de l'impact budgétaire lié au traitement de l'hépatite C en France.

C. Les résultats de la modélisation ne reflètent pas véritablement le coût de l'élimination

Un objectif fixé qui approche l'élimination mais qui ne l'atteint pas dans sa définition stricte

Si l'apparition d'une classe thérapeutique permettant de guérir l'hépatite C a très vite fait naître des ambitions d'éradication de la maladie, le vocabulaire employé a été nuancé au fil des années d'utilisation des AAD.

Pour rappel, d'après le CDC, l'éradication consiste en une disparition définitive de la maladie ; l'élimination consiste à une incidence de la maladie nulle, limitée à une zone géographique ; tandis que le contrôle d'une maladie consiste à une réduction à un niveau acceptable de l'incidence, la prévalence et/ou de la mortalité. A l'échelle de la France par exemple, on ne peut pas parler d'éradication mais uniquement d'élimination.

Les objectifs fixés par l'OMS de réduction de 90% de l'incidence et de 65% de la mortalité pour 2030 ne sont ni des objectifs d'éradication, ni d'élimination selon la définition du CDC (puisque l'élimination est définie par une incidence nulle), cependant la stratégie mondiale publiée en juin 2016 s'intitule « L'hépatite virale 2016-2021 : vers l'élimination de l'hépatite virale ». Ce n'est qu'en approfondissant la lecture de la stratégie que l'objectif est plus nuancé : il s'agit véritablement d'« éliminer d'ici 2030 l'hépatite virale *en tant que grave menace pour la santé publique* ». Par abus de langage, la formulation reprise par la plupart des acteurs est « l'élimination de l'hépatite C » en lien avec les objectifs fixés par l'OMS, or ces objectifs sont des objectifs de contrôle de la maladie et non d'élimination.

Dans le modèle étudié les objectifs à atteindre pour pouvoir parler d'élimination ont été définis comme la combinaison :

- d'une prévalence à moins de 10% de la prévalence actuelle, soit légèrement inférieure à 11 000 patients ;
- et d'une incidence inférieure à 1 000 nouveaux cas par an.

Ainsi, cette définition est plus proche du contrôle que de l'élimination d'après les définitions du CDC, puisque que l'incidence est fortement diminuée mais non nulle.

Des évolutions attendues pour les coûts implémentés dans le modèle

Le résultat de la modélisation ayant pour objectif l'élimination de l'hépatite C pour 2025 prévoit un impact budgétaire de près de 5,9 milliards d'euros, dont 3,3 Mds€ sont dus aux médicaments et 1,1 Mds€ sont dus au dépistage sur 11 ans. Cette somme est à mettre en regard du total dépensé chaque année pour la santé en France. En 2017, les dépenses annuelles liées à la CSBM étaient de l'ordre de 200 Mds€, et la part de la consommation de médicaments en ville et en rétrocession représentait 32,6 Mds€ [67]. Cependant les résultats obtenus par la modélisation sont à nuancer du fait des hypothèses concernant les coûts implémentés dans la modélisation.

Le coût lié aux médicaments est estimé à partir d'un coût de traitement de 28 000€, correspondant au prix facial de MAVIRET®, spécialité exploitée par AbbVie ; ce prix a été généralisé à l'ensemble des traitements dans notre analyse car la plupart des AAD ont un prix facial proche suivant la politique de baisse ou d'harmonisation des prix instaurée par le CEPS. Le coût estimé par la modélisation est néanmoins surestimé car il ne tient pas compte du prix net des traitements négociés avec le CEPS, inférieur au prix facial, ni des remises qui ont lieu après la commercialisation des traitements.

De plus le prix est considéré comme constant tout au long de la modélisation, or il est possible que des baisses de prix des AAD interviennent au cours de l'intervalle 2019-2025, si l'on se réfère aux évolutions récentes des prix des AAD. La probabilité de voir des baisses de prix demandées par le CEPS est d'autant plus forte que l'on choisit un horizon temporel plus lointain.

Selon la stratégie employée et les négociations de prix réalisées avec les industriels, les économies réalisées pourrait représenter jusqu'à un milliard d'euros, comme vu dans nos analyses de sensibilité.

Le dépistage de l'hépatite C par sérologie et par quantification d'ARN s'effectue en laboratoire d'analyse médicale et le tarif de ces actes est régulé par la nomenclature des actes de biologie médicale. Ce sont ces tarifs qui ont été pris en compte dans la modélisation. Il existe cependant d'autres moyens de dépister l'hépatite C, comme avec les TROD ou par CEPHEID par exemple. En 2014, les différents TROD disponibles bénéficiaient d'un tarif allant de 10€ HT à 12€ HT par unité. Dans sa recommandation sur la place des TROD dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C, la HAS rappelle cependant que « les fabricants appliquent une politique de prix variable en fonction des volumes de ventes. Ainsi, ces tarifs pourraient être revus à la baisse

dès lors que le dépistage par TROD sera plus largement pratiqué en routine ». Ainsi en prévoyant une population cible de 57 000 personnes pour les TROD, la HAS estime que ces TROD pourraient être vendus à un tarif de 8€ HT par unité, ce qui représenterait une réduction importante du prix comparé au tarif de 12,96€ appliqué actuellement pour la sérologie en laboratoire. Une formation des professionnels de santé sera toutefois nécessaire pour l'utilisation des TROD, et les coûts liés à l'organisation de cette formation ne sont pas pris en compte, mais devraient être négligeables à l'échelle des dépenses engagées par l'Assurance Maladie pour le dépistage de l'hépatite C. Quelle que soit la méthode utilisée pour le dépistage, la prise en charge de l'Assurance Maladie sera de 100%.

En remplaçant le prix de la sérologie par le tarif de 8€ pour les TROD souhaité par la HAS dans notre modèle, les coûts de diagnostic de la stratégie n°1 représentent 388 M€, contre 426 M€ dans la stratégie n°2 et 687 M€ dans la stratégie n°3. Pour rappel, les coûts liés au dépistage dans la stratégie n°3 dans l'analyse principale représentent 1,1Md€ (voir page 59).

L'arrivée des TROD sur le marché à ce tarif faciliterait la prise en charge des malades en permettant une orientation plus rapide vers un test quantitatif et permettrait de réaliser des économies intéressantes.

Nous avons basé notre analyse sur la stratégie de dépistage « classique », recommandée par la HAS depuis 2001 mais de nouvelles techniques de dépistage doivent être diffusées pour améliorer le dépistage, mais leur place dans la stratégie et leurs tarifs doivent être plus clairement définis.

Enfin, afin de pouvoir atteindre le nombre de tests annuels de dépistage recommandé pour atteindre l'objectif, un programme de santé publique avec une communication étendue semble indispensable. Cette analyse ne prend en compte que les coûts médicaux, mais n'est pas en mesure d'inclure aussi les coûts d'une campagne de prévention ou de communication.

Les résultats de la modélisation doivent être considérés avec prudence. D'une part, les stratégies étudiées ne permettent pas d'atteindre une incidence nulle pour l'hépatite C et donc d'éliminer vraiment la maladie, mais seulement d'approcher un « seuil d'élimination ». D'autre part, les coûts pris en compte dans le modèle sont basés sur les informations publiques (prix facial de traitement, tarifs des actes de biologie) et sont amenés à évoluer. En outre, l'analyse ne prend pas en compte le coût des interventions de santé publique à mettre en place pour organiser le dépistage.

Chapitre 2 : Programme de santé publique à mettre en place pour augmenter le dépistage

Afin de traiter tous les patients atteints d'hépatite C, il faut être en mesure de les identifier. Pour mettre en œuvre une stratégie d'élimination rapide comme la stratégie n°3 présentée, et ainsi atteindre l'objectif d'élimination en 2025, il va falloir soutenir la diffusion du dépistage, à l'aide d'un programme de santé publique global, en poursuivant les efforts de prévention et de réduction des risques mais aussi en développant l'organisation des soins et la communication autour du dépistage et de la prise en charge de la maladie.

A. Renforcer les moyens de dépistage

Comme décrit dans les parties 1 et 2, la clé de voûte de l'élimination de l'hépatite C est avant tout la connaissance de l'infection par le biais du dépistage, permettant ensuite d'accéder au traitement. L'AFEF recommande que tout adulte réalise au moins une fois dans sa vie une sérologie à la recherche des anticorps anti-VHC. Pour les populations à risque, notamment dans les CSAPA, les professionnels de santé recommandent de répéter la recherche d'ARN tous les ans voire tous les six mois.

L'importance du dépistage transparaît également dans l'analyse d'impact budgétaire : bien que le prix du dépistage soit négligeable par rapport au prix du traitement, la nécessité d'appliquer ce dépistage à un volume important a pour conséquence un total de dépenses liées au dépistage qui connaît une forte augmentation dans le scénario conduisant à l'élimination de l'hépatite C en 2025, par rapport à la situation actuelle. Il est donc impératif d'optimiser le dépistage afin de capturer rapidement la population nécessitant le traitement et limiter l'augmentation des dépenses de santé à engager pour atteindre l'objectif de l'élimination de l'hépatite C en 2025.

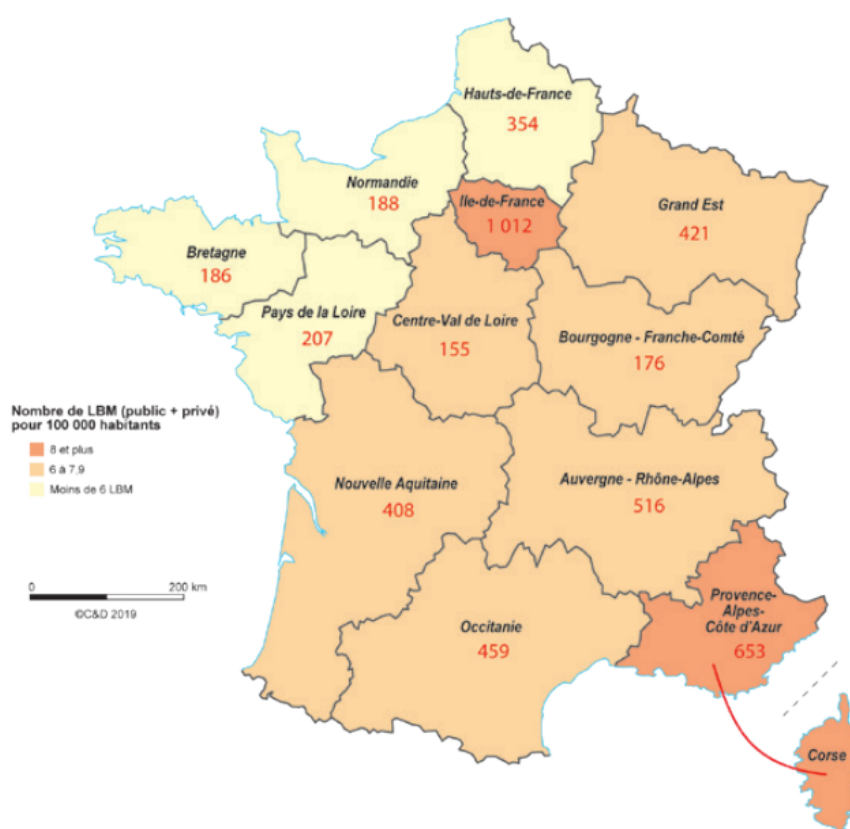
Afin d'être le plus efficace possible, **le dépistage doit être adapté à la population ciblée** et aisément réalisable. Le dépistage standard recommandé actuellement présente 2 contraintes principales : il doit être réalisé en laboratoire de biologie médicale, et il nécessite un ou deux prélèvements sanguins.

Si le dépistage standard en laboratoire de biologie médicale est adapté à la population générale, qui a pu par exemple être exposée au VHC par une transfusion avant 1990 ou par des gestes

nosocomiaux, ce mode de dépistage est moins accessible aux populations précaires, carcérales ou aux UDIV, ce qui est regrettable car ces populations sont plus touchées par cette infection et ce sont elles qui ont le plus besoin d'un dépistage simplifié pour avoir facilement accès au traitement.

Pour la population générale, le dépistage peut être difficile à réaliser en l'absence de laboratoire de biologie médicale à proximité, en particulier dans un contexte de « désertification médicale ». En France, on dénombrait au 1^{er} janvier 2019 4735 laboratoires de biologie médicale, soit 7,3 pour 100 000 habitants. Cependant ces laboratoires sont inégalement répartis sur le territoire.

Figure 18 : Densité de laboratoires de biologie médicale (publics et privés) par habitant



Source : démographie des pharmaciens – Ordre national des pharmaciens

Ainsi, des opérations « hors les murs », peuvent être réalisées pour aller à la rencontre des populations sur les territoires moins dotés, en collaboration avec les collectivités territoriales. Dans les zones où l'accès à un laboratoire est difficile mais où des officines sont plus facilement accessibles, des TROD pourrait être proposés en officine, afin d'améliorer la disponibilité du

dépistage, sous réserve d'une formation des pharmaciens (notamment pour véhiculer le message qu'un TROD positif ne signifie pas forcément qu'il y a une infection active, et que ce résultat doit être confirmé par une recherche de l'ARN du virus). Des opérations ponctuelles visant à promouvoir les TROD en officine ont déjà eu lieu, par exemple en 2018 dans la région PACA⁵. Il s'agit cependant d'initiatives locales, en général basées sur le volontariat, et il n'y a pas d'étude d'impact prévue pour évaluer les conséquences de ces actions. Des CeGIDD s'organisent occasionnellement en « unité mobile » afin de réaliser des dépistages hors les murs.

Pour les populations précaires, carcérales, ou consommatrices de drogues, des actions ponctuelles peuvent être réalisées sur place : dans les prisons, les PASS, ou les CSAPA et CAARUD par exemple. Ces opérations nécessitent cependant plus de moyens financiers afin de se pérenniser. Les TROD et les machines de détection rapide d'ARN telles que celles produites par CEPHEID sont particulièrement intéressantes pour ces populations pour qui l'accès au soin est plus difficile [68]. En effet, avec le matériel de diagnostic rapide et les professionnels de santé sur place, on peut imaginer un dépistage et une initiation du traitement ayant lieu dans la même journée. On limite ainsi les pertes dans la « cascade de soin ».

B. Faciliter la prise en charge thérapeutique et sociale

Une partie importante des patients contaminés par le VHC est en situation de précarité et/ou de désinsertion sociale. Afin d'éliminer l'hépatite C en France, la prise en charge thérapeutique doit impérativement s'accompagner d'une prise en charge sociale.

Jusqu'à récemment, la prise en charge des patients atteints d'hépatite C ne pouvait se faire qu'à l'hôpital car les traitements devaient être prescrits par des spécialistes exerçant à l'hôpital et n'étaient disponibles qu'en rétrocession. Si cette situation constituait un frein à la diffusion du traitement, elle présentait l'avantage d'une possibilité de prise en charge sociale. En effet, un.e assistant.e social.e était généralement disponible afin d'aider à régulariser les situations irrégulières. De plus, pour les patients UDIV, le traitement par AAD doit, dans la mesure du possible, s'accompagner d'un traitement substitutif afin de limiter le risque de réinfection.

⁵ <http://www.urps-pharmaciens-paca.fr/?p=6391>

L'ouverture de la prescription aux médecins généralistes ainsi que la disponibilité des traitements en officine expose les officines au risque de ne pas se faire rembourser lorsqu'elles appliquent le tiers-payant et que le patient est en situation irrégulière, ce qui serait particulièrement pénalisant étant donnée le prix des AAD. Ce risque est minime mais inquiète néanmoins certaines officines, qui pourraient refuser de délivrer ces médicaments. Cette pratique, bien qu'illégale, a déjà été observée et médiatisée, notamment pour la délivrance de traitements de substitution morphinique⁶. Jusqu'à présent, les médecins prescrivant des AAD disponibles en ville (dans le cadre du parcours simplifié de l'AFEF) étaient organisés en réseaux composés en général d'hépatologues, d'addictologues et d'officinaux pour la prise en charge de l'hépatite C, les patients étaient donc orientés vers des officines de leur réseau et ne risquaient pas de se voir refuser leur prise en charge. Une plus large diffusion de la prescription sans s'appuyer sur un réseau pourrait finalement ne pas faciliter la prise en charge du patient dans tous les cas.

L'opération « VIH TEST » a été lancée le 1^{er} juillet 2019. Il s'agit d'une offre de dépistage du VIH sans frais, sans ordonnance et sans rendez-vous dans tous les laboratoires d'analyses médicales de Paris⁷. Ce dispositif est porté par l'Assurance maladie et la Mairie de Paris dans le cadre du programme « #PARISSANSSIDA », en partenariat avec l'ARS Île-de-France et l'URPS Biologistes. Ouvert à tous, ce dispositif doit faciliter et augmenter le recours au dépistage du VIH, au cours d'une expérimentation sur une période de 12 mois à Paris et dans les Alpes maritimes. Afin de généraliser le dépistage du VHC, il serait intéressant de lancer une expérimentation sur le même modèle, permettant d'accéder au dépistage du VHC sans ordonnance, sans rendez-vous, gratuitement, au moins pour le test sérologique ou le TROD. Le dépistage du VHC est déjà disponible avec ces modalités en CeGIDD, cependant se rendre en CeGIDD peut être vécu comme stigmatisant par certaines personnes.

⁶ <http://www.leparisien.fr/societe/ces-pharmacies-qui-refusent-de-servir-les-ex-toxicomanes-02-11-2018-7933866.php>

⁷ <http://www.leparisien.fr/societe/sida-des-tests-vih-gratuits-dans-tous-les-labos-de-paris-30-06-2019-8106828.php>

C. Encourager la population à participer au dépistage

Renforcer la communication autour du dépistage et du traitement

L'hépatite C est une maladie difficile à dépister car son évolution est lente et se fait à bas bruit, elle touche majoritairement des populations marginalisées et elle est trop peu connue par le grand public. Ces dernières années, la communication faite par les médias autour de cette maladie a majoritairement concerné les prix des traitements, et peu la prévalence ou les modes de transmission du virus. De ce fait, l'image d'une maladie touchant exclusivement des populations à risque subsiste alors que des cas se rencontrent fréquemment dans la population dite « générale », qui ne pense pas être concernée par cette infection (chez les personnes ayant été transfusées avant 1990 par exemple). Pour parvenir à éliminer l'hépatite C, il faut traiter tous les patients mais avant cela, il faut dépister les patients infectés. Or les personnes asymptomatiques ne se sentant pas concernées et n'ayant pas de connaissance sur la maladie ne se présenteront pas au dépistage.

Pour améliorer la communication autour de l'hépatite C, des associations se sont saisies du sujet depuis plusieurs années.

En 2018, l'AFEF a lancé la campagne « Du bruit contre l'hépatite C », en partenariat avec SOS hépatites, ainsi que Abbvie et Gilead, des laboratoires pharmaceutiques exploitant des AAD. Cette campagne, relayée à la télévision (à l'occasion par exemple du Tour de France), et sur des supports écrits, s'est également munie d'un site internet (<https://dubruitcontrelhepatitec.com/>). La campagne appelle la population à se faire dépister, en insistant sur le fait que guérir de l'hépatite C est à présent possible, et en précisant que le traitement est habituellement court et bien toléré. En rappelant les modes de transmission de l'infection, la campagne n'aborde l'usage de drogues injectables qu'à la dernière place, dans le but de mieux atteindre la population générale. La campagne véhicule le message que le dépistage nous concerne tous. Cette campagne a reçu le Prix Argent du Festival de la Communication Santé 2018.

SOS Hépatite participe également à la campagne d'information « savoirCguérir », en partenariat avec des artistes pour communiquer au sujet de l'hépatite C, du dépistage et des traitements auprès du grand public.

Au niveau local, des réseaux mettent en place des actions, parfois avec le soutien des ARS, à l'occasion des journées nationales de lutte contre les hépatites virales. Dans le cadre de ces actions, des ateliers d'information ou de prévention sont généralement mis en place, et peuvent par exemple réaliser des TROD pour les personnes qui le souhaiteraient. Des laboratoires de biologie médicale participent aussi à ces actions et proposent exceptionnellement de réaliser des sérologies gratuitement et sans ordonnance pour cette journée. C'était le cas par exemple en Isère le 6 juin 2019 [69]. En Ile-de-France, l'ARS a organisé la « semaine du dépistage » du 11 au 15 juin, pour le VIH et les hépatites⁸.

Des méthodes pour inciter au dépistage à explorer

La lutte contre les maladies infectieuses exige souvent une mobilisation des pouvoirs publics et de la population, qui peut faire intervenir des mesures coercitives ou au contraire stimuler et récompenser des comportements vertueux par des mesures incitatives.

L'élimination de la variole en France a été accomplie grâce à la mise en place d'une obligation : l'article 6 de la loi du 15 février 1902 relative à la protection de santé publique instaure l'obligation de vacciner les enfants contre la variole durant la première année de vie et de réaliser des rappels à 10 et 20 ans. Cette disposition n'est cependant pas envisageable pour l'hépatite C car il n'existe pas à ce jour de vaccin contre le VHC. De plus, dans le climat social actuel, l'extension de l'obligation vaccinale contre 11 pathologies (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, Haemophilus influenzae b, hépatite B, pneumocoque, méningocoque C, rougeole, rubéole, oreillons) entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2018 est mal comprise et très mal acceptée par le public, et ce malgré la démonstration répétée de l'efficacité et de la sécurité de ces vaccins, ainsi que le recul dont on dispose depuis le début de la commercialisation et de l'utilisation des vaccins.

Dans le cas de l'hépatite C, pour faire un parallèle avec l'obligation vaccinale, il serait possible d'instaurer un « dépistage obligatoire » de l'hépatite C. L'obligation vaccinale repose sur une administration des vaccins durant l'enfance, utile pour protéger les personnes tout au long de leur vie, et sur l'existence de 20 examens médicaux obligatoires pendant les 16 premières années de vie, pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie. L'obligation vaccinale est opposable pour l'entrée en collectivité de l'enfant, mais il n'est cependant pas prévu de sanction

⁸ <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/semaine-du-depistage-vihisthepatites-en-ile-de-france-du-11-au-15-juin-2019>

pour les parents qui ne respecteraient pas le caractère obligatoire des 20 examens médicaux. Il n'existe pas de consultation obligatoire pour les adultes. Ce schéma semble difficilement applicable à l'hépatite C pour plusieurs raisons :

- Le dépistage de l'hépatite C n'est pas recommandé chez les enfants : l'exposition est exceptionnelle dans l'enfance. Il faut le réaliser chez les adultes ;
- Le dépistage de l'hépatite C doit être répété, et ce d'autant plus que le sujet a un comportement à risque. En effet, un dépistage négatif à 20 ans ne garantit pas que le sujet n'aura pas été exposé au virus à 30 ou 40 ans ;
- Un système d'obligation ou de sanction semble difficile à mettre en place pour des adultes ;
- Des considérations éthiques sont à prendre en compte pour toute mise en place de dépistage obligatoire. Ces considérations ne seront pas abordées ici, elles pourraient elles-mêmes faire l'objet d'une thèse à part entière.⁹

Si l'incitation au dépistage semble difficilement réalisable par la mise en place d'une contrainte, on pourrait imaginer mettre en place des mesures incitatives pour favoriser la diffusion du dépistage.

L'expérimentation de l'incitation monétaire est une pratique courante en santé publique. Récemment, ce type d'incitation a été médiatisé en France lors de la mise en place de l'essai Financial Incentives for Smoking Cessation in Pregnancy (FISCP) [70]. Cette étude randomisée en ouvert a pour objectif de réduire les risques liés au tabac en proposant une aide pour arrêter de fumer pendant la grossesse et en récompensant l'arrêt du tabac par des incitations financières en forme de bons d'achat. Une analyse coûts-bénéfices sera entreprise à la fin des essais, basée sur les coûts liés à la grossesse quand la mère a fumé, comparés aux coûts de mise en œuvre des incitations financières. Une précédente étude de ce genre avait montré de meilleurs résultats en termes d'arrêt du tabac durant la grossesse chez les femmes bénéficiant de l'incitation financière [71].

Afin de diagnostiquer toutes les personnes atteintes d'hépatite C, un programme de santé publique doit être mis en place pour diffuser plus largement le dépistage de la maladie. Ce programme doit allier communication, et organisation des soins afin de renforcer le recours au

⁹ Des travaux ont notamment été réalisés par le Groupe de Réflexion sur l'Éthique du Dépistage (GRED) à propos du dépistage de certains cancers, disponibles sur le site de l'INCa (e-cancer.fr).

dépistage, adapté aux différentes populations cibles, notamment par le biais d'actions hors les murs, ou par l'utilisation de nouvelles techniques de dépistage. La prise en charge doit également être adaptée aux différentes populations, particulièrement pour les patients en situation de précarité. Des moyens d'incitation pourraient participer à la diffusion du dépistage.

Synthèse de la partie 3

Si la modélisation présentée permet d'avoir un aperçu de l'impact financier et des bénéfices attendus pour 3 stratégies d'élimination, les résultats obtenus sont à nuancer pour des raisons méthodologiques. Il convient de rappeler que l'objectif fixé ne correspond pas à une élimination au sens défini par le CDC, mais à une réduction de la prévalence et de l'incidence.

L'impact financier estimé pour les stratégies n°2 et n°3 restera cependant purement hypothétique si un programme de santé publique n'est pas mis en œuvre pour augmenter le nombre de personnes dépistées chaque année. Afin d'encourager la population à participer au dépistage, il semble primordial de renforcer la communication autour de la maladie et de renforcer l'offre de moyens de dépistage, en particulier dans les déserts médicaux. Des mesures coercitives ou incitatives financièrement pourraient être explorées mais ne semblent pas adaptées à l'heure actuelle. Dans le cas particulier (mais assez répandu pour l'hépatite C) des personnes en situation de précarité, il est également nécessaire de renforcer la prise en charge sociale, qui doit impérativement accompagner la prise en charge thérapeutique.

Conclusion

En raison des complications et du nombre de décès associés, ainsi que du caractère silencieux de la maladie, l'hépatite C est un problème majeur de santé publique. Depuis l'arrivée de nouveaux traitements efficaces, cette maladie chronique apparue il y a quelques décennies pourrait bien disparaître, s'il on parvenait à traiter toutes les personnes atteintes, car son réservoir est exclusivement humain. Ces nouveaux traitements innovants ont cependant des coûts conséquents, ce qui en rend l'accès difficile, particulièrement dans les pays les moins riches et les plus exposés à cette infection. Au problème de santé publique de l'hépatite C vient alors s'ajouter le problème économique et politique de l'accès au traitement, aussi bien dans les pays du Nord que dans les pays du Sud. Au fil des années, l'arrivée de nouvelles molécules ou de nouvelles associations et les accords passés entre laboratoires et fabricants de génériques ont permis de rendre le traitement plus accessible à travers le monde. C'est dans ce contexte que l'OMS a fixé comme objectif l'élimination des hépatites virales en tant que menace de santé publique pour l'horizon 2030.

La France est en très bonne position parmi les pays européens pour atteindre l'objectif fixé par l'OMS (Figure 19), et a même fixé comme objectif l'élimination de l'hépatite C sur son territoire pour l'horizon 2025¹⁰. Malgré la bonne position de la France, atteindre cet objectif va nécessiter des efforts considérables, particulièrement en termes de dépistage. En effet, les freins à la prescription du traitement ont été levés et un patient atteint peut à présent bénéficier facilement du traitement, cependant la plupart des patients atteints restant à traiter ignorent encore leur infection. Dépister et traiter ces patients va avoir un coût, qu'il est nécessaire d'anticiper afin d'être en mesure de fournir les efforts financiers nécessaires pour atteindre l'objectif de l'élimination en 2025.

¹⁰ <http://sante.lefigaro.fr/article/l-elimination-de-l-hepatite-c-possible-d-ici-2025-en-france/>

Figure 19 : Prévalence de l'hépatite C, proportion de la population dépistée et traitée dans l'Union Européenne en 2015

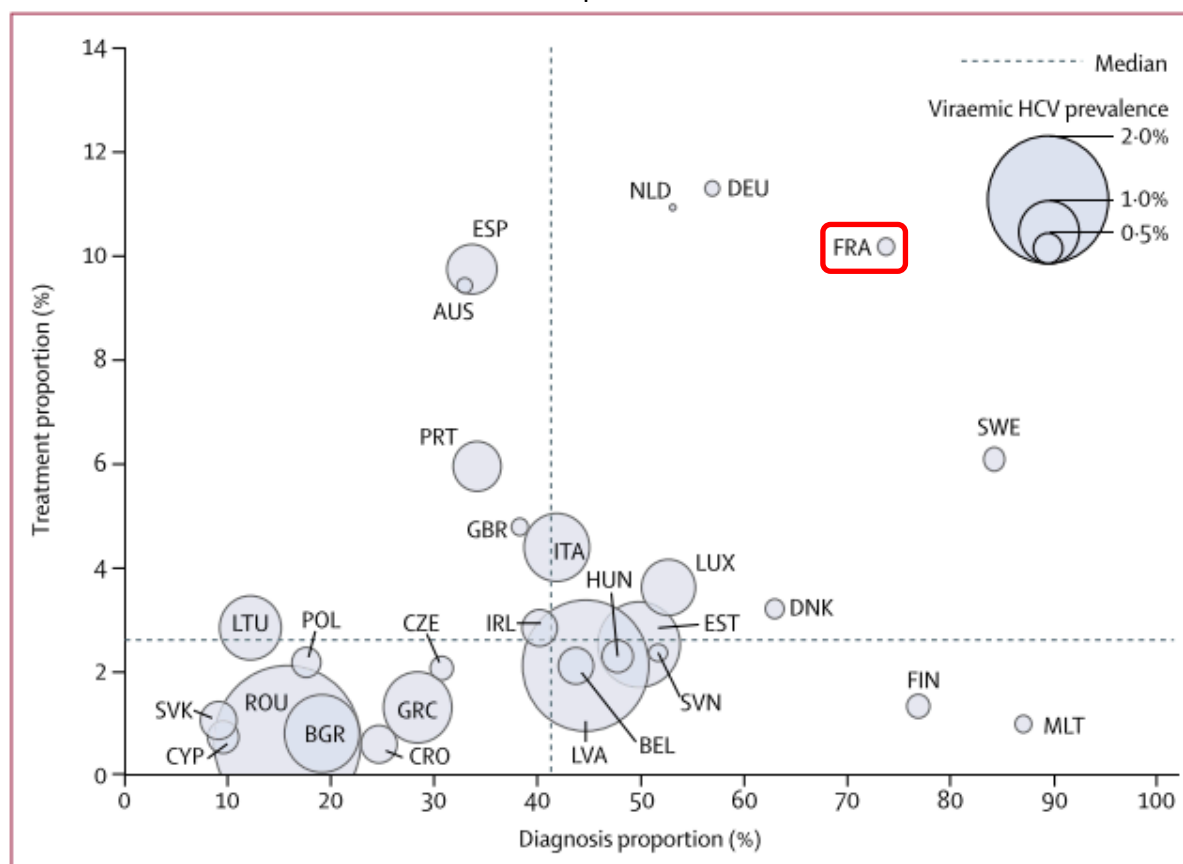


Figure 4: HCV viraemic prevalence, diagnosis, and treatment in the European Union, 2015

AUS=Austria. BEL=Belgium. BGR=Bulgaria. CRO=Croatia. CYP=Cyprus. CZE=Czech Republic. DEU=Germany. DNK=Denmark. EST=Estonia. ESP=Spain. FIN=Finland. FRA=France. GBR=UK. GRC=Greece. HCV=hepatitis C virus. HUN=Hungary. IRL=Ireland. ITA=Italy. LTU=Lithuania. LVA=Latvia. LUX=Luxembourg. MLT=Malta. NLD=Netherlands. POL=Poland. PRT=Portugal. ROU=Romania. SWE=Sweden. SVN=Slovenia. SVK=Slovakia.

Source : d'après "Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study" [72]

En poursuivant la stratégie de dépistage datant de 2016, l'élimination en 2025 semble très difficile à atteindre. Pour atteindre l'élimination en 2025, il sera indispensable d'augmenter de façon considérable le nombre de personnes dépistées, afin de diagnostiquer tous les patients restant à traiter. Cette accélération du dépistage va nécessiter un budget important puisqu'elle va engendrer une augmentation forte des dépenses associées aux traitements et au dépistage (5,8 Mds€), mais anticiper ces dépenses sera inutile si d'importants efforts de communication et d'organisation ne sont pas entrepris en amont. Les populations à risque sont plus systématiquement surveillées et donc dépistées, cependant de nombreux patients ignorant leur

infection font partie de la population générale, chez qui on ne suspecte pas particulièrement une hépatite C et donc qui est moins souvent dépistée. Pour identifier les patients restant à traiter au sein de la population générale, il va falloir mettre en œuvre de grandes campagnes de santé publique dédiées au dépistage de l'hépatite C. L'association SOS hépatites recommande notamment que chacun se fasse dépister pour l'hépatite C au moins une fois dans sa vie. Cette recommandation ne pourra être accomplie qu'avec une grande communication auprès du public, réalisée avec le concours des associations, des agences comme Santé Publique France, des médecins et des patients.

En fixant l'objectif d'élimination de l'hépatite C pour 2025, la France s'est engagée dans une course contre la montre. Cet objectif est optimiste mais peut être atteignable à condition de mobiliser les décideurs politiques, les professionnels de santé, les industriels, et les usagers du système de santé autour de cette ambition.

Au niveau international, l'OMS a lancé en juillet 2019 un appel à l'intensification des investissements pour éliminer l'hépatite virale. Pour soutenir cet appel, l'OMS a mis en ligne un calculateur pour aider les décideurs à évaluer le rapport coût/efficacité de leurs programmes de traitement de l'hépatite C (www.hepccalculator.org). Un calculateur existe également pour le traitement de l'hépatite B. Ce calculateur est basé sur une modélisation de l'OMS concernant 28 pays prioritaires¹¹. Une étude réalisée par l'OMS [73] sur 67 pays à faibles et moyens revenus cumulant 73% de la population mondiale atteinte d'hépatite C a cherché à identifier les ressources nécessaires pour atteindre les objectifs d'élimination (-65% de mortalité et -90% d'incidence) en 2030. Cette étude a comparé 3 scénarii pour le dépistage et le traitement des patients de ces pays : un scénario équivalent à la situation actuelle, un scénario progressif et un scénario ambitieux permettant d'atteindre les objectifs d'élimination. Les résultats de cette étude mènent à plusieurs recommandations : le dépistage et le traitement des hépatites sont des interventions à fort impact qui doivent être financées dans le cadre de la couverture sanitaire universelle ; l'acquisition de traitement doit être optimisée, en négociant des accords prix-volume dans les pays dans lesquels les AAD sont brevetés et en mettant en compétition plusieurs fabricants de génériques dans les pays où les AAD ne sont pas protégés par un brevet ; enfin, des accords prix-volumes doivent aussi être négociés avec les fabricants de tests de dépistage afin de diminuer les prix (un objectif de baisse de prix de 5\$ par test pourrait fortement faciliter l'élimination).

¹¹ Les détails méthodologique concernant le calculateur sont disponibles sur la page <https://www.hepccalculator.org/calculator/about-the-calculator>

Des efforts drastiques sont nécessaires au niveau national pour atteindre l'objectif de la France en 2025 et au niveau international pour atteindre les objectifs de l'OMS en 2030 mais ces objectifs peuvent être considérés comme atteignables.

Toutefois, à ce stade, il semble illusoire d'envisager l'éradication totale de l'hépatite C, non pas en raison d'un manque de moyens financiers, mais en raison de la nature de la pathologie qui est silencieuse et peut donc être transmise longtemps avant de se manifester.

Bien que l'éradication ou l'élimination de l'hépatite C restent inaccessibles dans un futur proche, il est attendu que dans quelques années l'hépatite C ne soit plus une menace de santé publique mais une maladie peu répandue, que l'on soigne facilement et qui ne laisse pas de séquelle.

Bibliographie

- [1] S. Deuffic-Burban *et al.*, “Cost-effectiveness and budget impact of interferon-free direct-acting antiviral-based regimens for hepatitis C treatment: the French case,” *J. Viral Hepat.*, vol. 23, no. 10, pp. 767–779, Oct. 2016.
- [2] L. A. Kondili *et al.*, “Forecasting Hepatitis C liver disease burden on real-life data. Does the *hidden iceberg* matter to reach the elimination goals?,” *Liver Int.*, vol. 38, no. 12, pp. 2190–2198, Dec. 2018.
- [3] T. He, M. A. Lopez-Olivo, C. Hur, and J. Chhatwal, “Systematic review: cost-effectiveness of direct-acting antivirals for treatment of hepatitis C genotypes 2-6,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 46, no. 8, pp. 711–721, Oct. 2017.
- [4] J. Salazar *et al.*, “Cost-Effectiveness of Direct-Acting Antiviral Treatment in Hepatitis C–Infected Liver Transplant Candidates With Compensated Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma,” *Transplantation*, vol. 101, no. 5, pp. 1001–1008, May 2017.
- [5] Q. Choo, G. Kuo, A. Weiner, L. Overby, D. Bradley, and M. Houghton, “Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome,” *Science (80-.)*, vol. 244, no. 4902, pp. 359–362, Apr. 1989.
- [6] Haute Autorité de santé, “Place des tests rapides d’orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l’hépatite C,” 2014.
- [7] L. Platt *et al.*, “Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis,” *Lancet Infect. Dis.*, vol. 16, no. 7, pp. 797–808, Jul. 2016.
- [8] L.-P. Deng, X.-E. Gui, Y.-X. Zhang, S.-C. Gao, and R.-R. Yang, “Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 15, no. 8, pp. 996–1003, Feb. 2009.
- [9] L. Benova, Y. A. Mohamoud, C. Calvert, and L. J. Abu-Raddad, “Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 59, no. 6, pp. 765–773, Sep. 2014.
- [10] M. Jauffret-Roustide *et al.*, “Estimation de la séroprévalence du VIH et de l’hépatite C chez les usagers de drogues en France - Premiers résultats de l’enquête ANRS-Coquelicot 2011,” *BEH*, 2013.
- [11] C. Semaille *et al.*, “Prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus among French prison inmates in 2010: a challenge for public health policy,” *Eurosurveillance*, vol. 18, no. 28, p. 20524, Jul. 2013.
- [12] InVS, “Prévalence des hépatites B et C en France en 2004,” 2007.

- [13] P. Revault, M. Giacomelli, O. Lefebvre, A. Veïsse, and K. Vescovacci, “Infections par le VHB et le VHC chez les personnes migrantes, en situation de vulnérabilité, reçues au COMEDE entre 2007 et 2016,” *Bull. Épidémiologique Hebd.*, 2017.
- [14] S. Vaux *et al.*, “Prévalence de l’infection par le virus de l’hépatite B (VHB) et couverture vaccinale contre le VHB chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes fréquentant des lieux de convivialité gay de cinq villes françaises. Étude Prévagay 2015,” *BEH*, 2018.
- [15] L. Cotte *et al.*, “Hepatitis C virus incidence in HIV-infected and in preexposure prophylaxis (PrEP)-using men having sex with men,” *Liver Int.*, vol. 38, no. 10, pp. 1736–1740, Oct. 2018.
- [16] C. Pioche *et al.*, “Estimation de la prévalence de l’hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011,” *BEH*, 2016.
- [17] C. Brouard, Y. Le Strat, C. Larsen, M. Jauffret-Roustide, F. Lot, and J. Pillonel, “Estimation du nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite c chronique en france en 2014. Implications pour des recommandations de dépistage élargi,” *Bull. Épidémiologique Hebd.*, 2015.
- [18] CNAM, “Les antiviraux à action directe (AAD) dans le traitement de l’hépatite C chronique : retour sur 4 ans de prise en charge par l’Assurance Maladie,” *Point de Repère*, vol. 52, p. 1, 2019.
- [19] HAS, “Feuille de route : Évaluation des stratégies de dépistage des personnes infectées par le VHC,” 2018.
- [20] F. Roudot-Thoraval, “Prise en charge et perspectives thérapeutiques des hépatites B et C,” 2018.
- [21] B. Veldt *et al.*, “Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 147, no. 10, pp. 677–84, Nov. 2007.
- [22] J. G. McHutchison *et al.*, “Interferon Alfa-2b Alone or in Combination with Ribavirin as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, no. 21, pp. 1485–1492, Nov. 1998.
- [23] K. L. Lindsay *et al.*, “A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Pegylated Interferon Alfa-2b to Interferon Alfa-2b as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C,” 2001.
- [24] S. Zeuzem *et al.*, “Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 343, no. 23, pp. 1666–72, Dec. 2000.
- [25] G. R. Foster *et al.*, “Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, no. 27, pp. 2608–2617, Dec. 2015.
- [26] I. M. Jacobson *et al.*, “Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials,” *Gastroenterology*, vol. 153, no. 1, pp. 113–122, Jul. 2017.
- [27] T. Asselah *et al.*, “Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With

- Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 16, no. 3, pp. 417–426, Mar. 2018.
- [28] S. Zeuzem *et al.*, “Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, no. 4, pp. 354–369, Jan. 2018.
- [29] D. R. Nelson *et al.*, “All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study,” *Hepatology*, vol. 61, no. 4, pp. 1127–1135, Apr. 2015.
- [30] P. Y. Kwo *et al.*, “Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1–6 without cirrhosis,” *J. Hepatol.*, vol. 67, no. 2, pp. 263–271, Aug. 2017.
- [31] D. P. Webster, P. Klenerman, and G. M. Dusheiko, “Hepatitis C,” *Lancet (London, England)*, vol. 385, no. 9973, pp. 1124–35, Mar. 2015.
- [32] Comité français d’éducation pour la santé, “Hépatite C Hépatite C : Dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients - Document à l’usage des professionnels de santé.”
- [33] “Conférence de consensus Traitement de l’hépatite C,” 2002.
- [34] HAS, “Avis de Transparence : SOVALDI (sofosbuvir),” 2014.
- [35] Ministères des affaires sociales et de la santé, “Communiqué de presse : Mettre l’innovation au service des malades rapidement et au prix juste (fixation du prix de la spécialité Sovaldi),” 2014.
- [36] DREES, “Les dépenses de santé en 2015,” 2016.
- [37] W. R. Dowdle, “The principles of disease elimination and eradication: Discovery For University of Southampton,” *MMWR*, 1999.
- [38] D. Satcher *et al.*, “Recommendations of the International Task Force for Disease Eradication,” 1993.
- [39] J. D. Stanaway *et al.*, “The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013,” *Lancet*, vol. 388, no. 10049, pp. 1081–1088, Sep. 2016.
- [40] Comité Economique des Produits de Santé, “Rapport d’activité 2015,” 2016.
- [41] Comité Economique des Produits de Santé, “Rapport d’activité 2017,” 2018.
- [42] WHO, “Advocacy Brief: Combating Hepatitis B and C to reach elimination by 2030,” 2016.
- [43] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, “Communiqué de presse du 25 mai 2016 : Marisol Touraine s’engage pour un accès universel aux traitements innovants contre l’hépatite C.” 2016.
- [44] HAS, “Recommandation du Collège : Prise en charge de l’hépatite C par les médicaments antiviraux d’action directe (AAD) - Élargissement du périmètre de remboursement,” 2016.
- [45] Haute Autorité de Santé, “Fiche mémo Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l’adulte,” 2019.
- [46] D. Polton, “Rapport sur la réforme des modalités d’évaluation des médicaments,” 2015.

- [47] A. J. Culyer, *The dictionary of health economics*. .
- [48] C. Châteauvieux *et al.*, “Single-use flexible bronchoscopes compared with reusable bronchoscopes: Positive organizational impact but a costly solution,” *J. Eval. Clin. Pract.*, vol. 24, no. 3, pp. 528–535, Jun. 2018.
- [49] HAS, “Actes et Prestations - Affection de Longue Durée - N°6 Hépatite chronique C,” 2017.
- [50] C. Brouard, Y. Le Strat, C. Larsen, M. Jauffret-Roustide, F. Lot, and J. Pillonel, “The Undiagnosed Chronically-Infected HCV Population in France. Implications for Expanded Testing Recommendations in 2014,” *PLoS One*, vol. 10, no. 5, p. e0126920, May 2015.
- [51] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, D. Dhumeaux, ANRS, and AFEF, “Rapport de Recommandation - Prise en charge des personnes infectées par les virus de l’hépatite B ou de l’hépatite C,” 2014.
- [52] AFEF, “Recommandations AFEF pour l’élimination de l’infection par le virus de l’hépatite C en France,” 2018.
- [53] D. L. Thomas and L. B. Seeff, “Natural History of Hepatitis C,” *Clin. Liver Dis.*, vol. 9, no. 3, pp. 383–398, Aug. 2005.
- [54] S. Deuffic-Burban *et al.*, “Impact of hepatitis C triple therapy availability upon the number of patients to be treated and associated costs in France: a model-based analysis,” *Gut*, vol. 61, no. 2, pp. 290–296, Feb. 2012.
- [55] L. Bernfort, K. Sennfält, and O. Reichard, “Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C in Sweden,” *Scand. J. Infect. Dis.*, vol. 38, no. 6–7, pp. 497–505, Jan. 2006.
- [56] France ADOT, “Nombre de prélèvements et greffes d’organes en 2018,” 2018. [Online]. Available: <https://blog.france-adot.org/wp-content/uploads/2018/10/Chiffres-Greffes-prelevements-2018.pdf>. [Accessed: 25-Jun-2019].
- [57] Agence de la biomédecine, “Rapport médical et scientifique : greffe hépatique,” 2012. [Online]. Available: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>. [Accessed: 25-Jun-2019].
- [58] S. Blach *et al.*, “Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study,” *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 2, no. 3, pp. 161–176, Mar. 2017.
- [59] K. Sennfält, O. Reichard, R. Hultkrantz, J. B. Wong, and D. Jonsson, “Cost-effectiveness of interferon alfa-2b with and without ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in Sweden,” *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 36, no. 8, pp. 870–6, Aug. 2001.
- [60] L. Annemans, H. Warie, M. Nechelpu, and B. Peraux, “A health economic model to assess the long term effects and cost-effectiveness of PEG IFN alpha-2a in hepatitis C virus infected patients,” *Acta Gastroenterol. Belg.*, vol. 67, no. 1, pp. 1–8.

- [61] L. A. Gloeckler Ries John L Young and J. E. Gretchen Keel Milton P Eisner Yi Dan Lin Marie-Josephe D Horner, “Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001,” 2007.
- [62] S. Deuffic-Burban *et al.*, “Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France - Suppl 2,” *J. Hepatol.*, 2018.
- [63] Caisse Nationale de l’Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, “Nomenclature des Actes de Biologie Médicale,” 2019.
- [64] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé and D. Dhumeaux, “Rapport de recommandations : Prise en charge thérapeutique et suivi de l’ensemble des personnes infectées par le virus de l’hépatite C,” 2016.
- [65] F. L. Corinne Pioche , Lucie Léon, Sophie Vaux, Cécile Brouard, “Dépistage Des Hépatites B Et C En France En 2016, Nouvelle Édition De L’Enquête Labohep,” *Bull. Épidémiologique Hebd.*, vol. 11, pp. 188–195, 2018.
- [66] HAS, “Avis d’efficience : RotaTeq ® (vaccin rotavirus, vivant),” 2014.
- [67] DREES, “Les dépenses de santé en 2017,” 2018.
- [68] S. Bajis *et al.*, “Acceptability and preferences of point-of-care finger-stick whole-blood and venepuncture hepatitis C virus testing among people who inject drugs in Australia,” *Int. J. Drug Policy*, vol. 61, pp. 23–30, Nov. 2018.
- [69] Prométhée Alpes-Réseau, “Journée des hépatites 2019,” 2019.
- [70] N. Berlin, L. Goldzahl, F. Jusot, and I. Berlin, “Protocol for study of financial incentives for smoking cessation in pregnancy (FISCP): randomised, multicentre study.,” *BMJ Open*, vol. 6, no. 7, p. e011669, Jul. 2016.
- [71] D. Tappin *et al.*, “Financial incentives for smoking cessation in pregnancy: randomised controlled trial.,” *BMJ*, vol. 350, p. h134, Jan. 2015.
- [72] H. Razavi *et al.*, “Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study,” *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 2, no. 5, pp. 325–336, May 2017.
- [73] D. Tordrup *et al.*, “Additional resource needs for viral hepatitis elimination through universal health coverage: projections in 67 low-income and middle-income countries, 2016-30.,” *Lancet. Glob. Heal.*, vol. 0, no. 0, Jul. 2019.

Annexe 1

Tableau 14 : Probabilités de transition dans le modèle, par classe d'âge

	Aigüe vers Guérison spontanée	Aigüe vers F0	F0 vers F1	F1 vers F2	F2 vers F3	F3 vers CC (F4)	F3 vers CHC	F4 vers CD	F4 vers CHC	CD vers Greffe de foie	CD vers DH	CHC vers DH (1e année)	CHC vers DH (années suivantes)	Greffe vers DH (1e année)	Greffe vers DH (années suivantes)
18-39	0,1800	0,8200	0,0486	0,0318	0,0499	0,0526	0,0024	0,0300	0,0363	0,0738	0,2000	0,7070	0,1616	0,1070	0,0490
40-49	0,1800	0,8200	0,1283	0,0839	0,1316	0,0858	0,0024	0,0300	0,0363	0,0738	0,2000	0,7070	0,1616	0,1070	0,0490
50-59	0,1800	0,8200	0,1579	0,1033	0,1620	0,0858	0,0024	0,0300	0,0363	0,0738	0,2000	0,7070	0,1616	0,1070	0,0490
60-69	0,1800	0,8200	0,1791	0,1171	0,1836	0,0963	0,0024	0,0300	0,0363	0,0738	0,2000	0,7070	0,1616	0,1070	0,0490
70-84	0,1800	0,8200	0,2014	0,1317	0,2066	0,1850	0,0024	0,0300	0,0363	0,0738	0,2000	0,7070	0,1616	0,1070	0,0490
85+	0,1800	0,8200	0,2014	0,1317	0,2066	0,1850	0,0024	0,0300	0,0363	0,0738	0,2000	0,7070	0,1616	0,1070	0,0490

Titre de la thèse en français

Impact Budgétaire de l'élimination de l'hépatite C en France

Titre de la thèse en anglais

Budget impact for hepatitis C elimination in France

Résumé en français

Depuis le bouleversement dans la prise en charge de l'hépatite C introduit par l'arrivée des AAD, l'éradication de cette maladie semble atteignable. En 2016, la France s'est fixée comme objectif d'éliminer cette maladie à l'horizon 2025 grâce à ces nouveaux traitements. L'élimination d'une maladie exige cependant des investissements financiers importants. Nous avons cherché à évaluer grâce à un modèle d'impact budgétaire l'efficacité et l'impact budgétaire de 3 stratégies d'élimination à l'échelle française : une stratégie de référence, basée sur la situation de 2016-2018 ; une stratégie dans laquelle le dépistage est augmenté de 10%, et une stratégie dans laquelle le dépistage est suffisant pour atteindre l'élimination en 2025. Avec un horizon temporel en 2030, l'impact budgétaire de la stratégie de référence est de 4,8 Mds€ et celui de la stratégie n°2 est de 5 Mds€ ; aucune de ces stratégies ne permet d'atteindre l'élimination en 2025. La stratégie n°3 permet d'atteindre l'élimination et son impact budgétaire est de 5,9 Mds€. Ces résultats sont à nuancer : la modélisation est une représentation simplifiée de la réalité pour laquelle il existe une certaine incertitude, les prix des traitements et des tests sont susceptibles de varier. Un programme de santé publique doit être mis en place pour atteindre l'élimination et le coût de ce programme n'est pas pris en compte dans notre analyse.

Résumé en anglais

Since the arrival of DAAs disrupted the management of hepatitis C, the eradication of this disease has seemed achievable. In 2016, France set the goal of eliminating this disease by 2025 using these new treatments. However, eliminating a disease requires significant financial investments. We sought to assess the effectiveness and budgetary impact of 3 elimination strategies on a French scale using a budget impact model: a reference strategy, based on the situation in 2016-2018; a strategy in which screening is increased by 10%, and a strategy in which screening is sufficient to achieve elimination by 2025. With a time horizon in 2030, budget impact of the reference strategy is €4.8 billion, and that of strategy #2 is €5 billion; none of these strategies allow the achievement of elimination by 2025. Strategy #3 achieves elimination and its budgetary impact is €5.9bn. These results should be discussed as a model is a representation of reality for which there is some uncertainty, moreover, the prices of treatments and tests are likely to vary. A public health program is necessary to achieve elimination and the cost of that program is not included in our analysis.

Mots clés en français

Hépatite C ; évaluation médico-économique ; AAD ; santé publique ; éradication de maladie

Mots clés en anglais

Hepatitis C ; Health Care Economics and Organizations ; DAA ; Public Health ; Disease Eradication