

# Repenser la politique de remboursement des agents antiviraux directs contre l'hépatite C chronique

Rev Med Suisse 2015; 11: 1610-6

F. Girardin  
N. Goossens  
N. Vernaz  
F. Negro

## Rethinking the reimbursement policy of direct acting antivirals against chronic hepatitis C

New direct-acting antivirals (DAA) against hepatitis C virus (HCV) have led to a therapeutic revolution in HCV management and virological cure rates approaching 100% while potentially avoiding significant complications of HCV (first cause of liver transplantation). We estimated the price of sustained virological response (SVR) depending on treatment strategy and patient profile. Costs of treatment with recent DAAs being so high, the accessibility to those drugs for the majority of subjects is hitherto limited to advanced stages of hepatitis C. This current situation increases the inequity and strengthens the dominant position of insurers and pharmaceutical companies with a rationing of care. We suggest herein global approaches from a population-level and health-care perspective aiming to reduce the prevalence, morbidity, and mortality related to HCV.

Les nouveaux agents antiviraux directs (AAD) contre l'hépatite C constituent une véritable révolution thérapeutique avec des taux d'éradication virale avoisinant 100%, évitant des complications très consommatrices de ressources (cirrhose et/ou carcinome hépatocellulaire, pouvant amener à une transplantation hépatique). Nous avons estimé les prix d'une guérison par combinaison médicamenteuse et par profil de patient. Les coûts escomptés d'une éradication étant très variables et élevés, l'accessibilité des AAD pour la majorité des malades est limitée aux stades avancés. A moyen terme, la situation actuelle risquerait d'accroître l'iniquité avec un rationnement des soins et de renforcer la position dominante des assureurs. Nous plaidons pour une stratégie avec une approche populationnelle afin de réduire la prévalence, la morbidité et la mortalité de cette maladie contagieuse.

*We cannot wait until one fails for the benefit of many.*

## RAPPEL ÉPIDÉMIOLOGIQUE

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) concerne au moins 185 millions d'individus,<sup>1</sup> soit près de 3,5% de la population mondiale, avec de fortes variations de prévalence allant de 0,5% (Scandinavie) à plus de 10% (Égypte).<sup>2</sup> Malgré une meilleure prise de conscience de cette infection et les nombreuses mesures préventives, il y aurait encore entre 3,5 et 4 millions de nouvelles infections par an dans le monde.<sup>3</sup> Depuis 2013, dans les pays développés, le VHC engendrerait plus de décès que le VIH, selon les données de l'OMS.<sup>4</sup> En Suisse, on estime qu'en 2013 il y avait 82 700 personnes infectées, soit environ 1,1% de la population, même si environ 50% d'entre elles l'ignoraient.<sup>5</sup> Sur la base des données relatives aux déclarations obligatoires, 70% des personnes infectées seraient nées entre 1955 et 1975.<sup>6</sup> Les modes de transmission et l'épidémiologie des nouveaux cas de VHC contribuant au pool virémique en Suisse ont évolué. Jusqu'en 2005, il s'agissait surtout de nouvelles infections liées au partage de matériel pour injection dans le domaine de la consommation intraveineuse de stupéfiants (CIVS). Depuis 2005, par contre, les nouveaux cas d'infection par VHC sont essentiellement des cas importés, étant davantage associés aux migrants de pays à haute endémicité, à côté des cas liés à la CIVS ainsi qu'à la transmission sexuelle chez les hommes homosexuels coïnfectés avec le VIH.<sup>7</sup> Les projections récentes indiquent que sans une stratégie nationale de santé publique, les coûts globaux liés aux complications tardives de l'hépatite C augmentent jusqu'en 2030,<sup>5</sup> avec des coûts médians dans l'Union européenne estimés à USD 18 130.– pour la prise en charge globale d'une cirrhose décompensée, à USD 21 180.– pour celle d'un carcinome hépatocellulaire et à USD 132 000.– pour celle d'une greffe hépatique.<sup>8</sup>

## ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS DE LA MALADIE

L'hépatite C aiguë évolue chez 55 à 85% des cas vers une hépatite chronique, qui, après vingt ans, peut aboutir chez 20 à 30% des cas à une cirrhose, avec une inci-



dence de 2-5%/an vers l'insuffisance hépatique terminale et de 3-5%/an vers l'hépatocarcinome. Compte tenu de la progression sournoise de la maladie, les stades avancés de l'hépatite C sont souvent reconnus tardivement. Aux complications hépatiques, telles que la cirrhose décompensée et le carcinome hépatocellulaire, il faut ajouter de nombreuses manifestations extrahépatiques (MEH),<sup>9</sup> telles que la cryoglobulinémie mixte ou l'insulinorésistance. La première peut aboutir à une vasculite cutanée avec purpura, à une glomérulonéphrite membrano-proliférative (avec insuffisance rénale terminale entre 33-49% des cas à dix ans,<sup>10</sup> ce qui représente une cause importante de mortalité extrahépatique du VHC), à une polyarthrite, à une polyneuropathie sensitive, à une ischémie mésentérique (avec une mortalité > 80%)<sup>11</sup> ou encore à un lymphome à cellules B non hodgkinien. L'insulinorésistance, dont l'origine est majoritairement et paradoxalement extrahépatique,<sup>12</sup> malgré le fait que le VHC infecte exclusivement le foie, peut aboutir à un diabète de type 2 et à toutes les complications cardiovasculaires et rénales typiques de cette maladie.<sup>13</sup> Ainsi, lors du calcul des bénéfices escomptés d'une guérison d'une infection à VHC, il faudrait comptabiliser non seulement les atteintes hépatiques, mais aussi les complications liées aux MEH, ce qui n'est généralement pas pris en compte dans les modèles de progression de la maladie, même les plus élaborés.

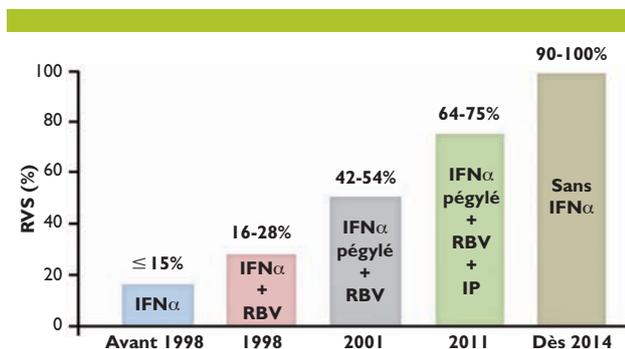
En raison du vieillissement de la population infectée, le nombre de cas de maladie hépatique avancée augmentera encore pendant les prochains quinze ans : en faisant l'hypothèse d'un nombre de traitements constant du VHC (environ 1100 par an), et les taux de guérison associés aux traitements classiques existant avant l'introduction des dernières molécules, les projections suisses pour 2030 indiquent une augmentation de 57% (n=1800) des cirrhoses décompensées, de 85% du carcinome hépatique primaire (n=760) et de 70% des décès liés à l'insuffisance hépatique terminale (n=650).<sup>5</sup> Soulignons que le pourcentage de traitements annuels de patients atteints d'une hépatite C chronique est relativement bas, avoisinant 1% du pool virémique, par rapport aux chiffres rapportés pour la France (> 5%) ou l'Allemagne (4,5%).<sup>14</sup>

Suite au traitement antiviral, la guérison est définie par la réponse virologique soutenue (RVS), c'est-à-dire une virémie indétectable 12 à 24 semaines après la fin du traitement. Le fait le plus marquant de la RVS est qu'elle est associée à une baisse des complications aussi bien hépatiques qu'extrahépatiques. Selon les résultats de la cohorte CirVir de l'Agence nationale française de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) après trois ans de suivi<sup>15</sup> et ceux d'une étude multicentrique avec l'interféron,<sup>16</sup> l'éradication de l'infection par VHC réduit d'un facteur 3 à 5 le risque de complications hépatiques et extrahépatiques chez les patients cirrhotiques, ainsi que la mortalité globale de plus de 50% à dix ans (toutes causes confondues). Selon les estimations, les bénéfices des nouveaux agents antiviraux directs (AAD) augmenteraient la survie à cinq ans de 83 à 97%. Ceci est dû à la diminution du risque de décompensation hépatique (7% contre 21%), et d'une réduction de 3 fois du risque d'infections bactériennes et de complications cardiovasculaires. Les MEH seraient responsables de la moitié des décès inhérents au VHC.<sup>17</sup>

## PLUS-VALUE THÉRAPEUTIQUE DES AGENTS ANTIVIRAUX DIRECTS

Les AAD permettent, selon le génotype viral, la virémie, la présence d'un échec après traitement préalable et d'une cirrhose, d'atteindre des taux de RVS entre 90 et 100% après une durée de traitement pouvant varier entre 8 et 24 semaines, en fonction du sous-type viral et des autres aspects. La **figure 1** illustre l'évolution fulgurante des taux de RVS depuis la fin des années 1980 pour le premier traitement d'un patient avec infection par le génotype 1 du VHC, un fait unique dans la pharmacopée contemporaine. L'année 2014 a été une année charnière dans le traitement de l'hépatite C avec l'arrivée de nombreux nouveaux AAD, qui agissent au niveau de trois cibles différentes qui correspondent à trois activités enzymatiques impliquées dans le cycle de réplication du VHC : les inhibiteurs de la protéase NS3/4A (suffixe *-prévir*), les inhibiteurs de la protéine NS5A (suffixe *-asvir*) et les inhibiteurs de la polymérase NS5B (suffixe *-buvir*), tous bien tolérés et faciles à administrer par voie orale. En termes de coûts intangibles (non directement mesurables), l'administration sous-cutanée d'interféron- $\alpha$ , avec ses multiples effets indésirables, est devenue caduque dans la majorité des situations et le nombre de comprimés a été réduit considérablement. Cependant, malgré ce progrès thérapeutique, le prix des AAD paraît très élevé, surtout si l'on considère le nombre de patients qui restent à traiter et qui ont dès lors un accès facilité au traitement, du fait de leur sécurité accrue et de la quasi-absence de contre-indications. Par ailleurs, pour être remboursée, la prescription des AAD est limitée à certains médecins spécialisés préalablement listés.

Nous avons cherché à comprendre le processus de fixation du prix déterminé sur la base de la comparaison avec des produits équivalents dans six pays économiquement comparables. Rapportés en coûts par RVS, nous constatons qu'il existe clairement un lien entre le prix requis (admis par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) dans la liste des spécialités avec limitation de prescriptions) et le taux



**Figure 1. Réponse virologique soutenue d'un premier traitement du génotype 1 du virus de l'hépatite C (VHC)**

Evolution du taux de réponses virologiques soutenues (RVS) d'un premier traitement d'une hépatite virale C chronique avec infection par le génotype 1 du VHC depuis l'introduction de l'interféron- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ). Les différents traitements incluent l'IFN $\alpha$  en monothérapie,<sup>31</sup> la combinaison d'IFN $\alpha$  et ribavirine (RBV),<sup>31</sup> ou d'IFN $\alpha$  pégylé associé à RBV,<sup>32</sup> la triple combinaison d'IFN $\alpha$  pégylé associé à RBV et un inhibiteur de la protéase (IP) de première génération (télaprévir ou bocéprévir),<sup>18,33</sup> et finalement les AAD sans IFN $\alpha$ .<sup>34-37</sup>



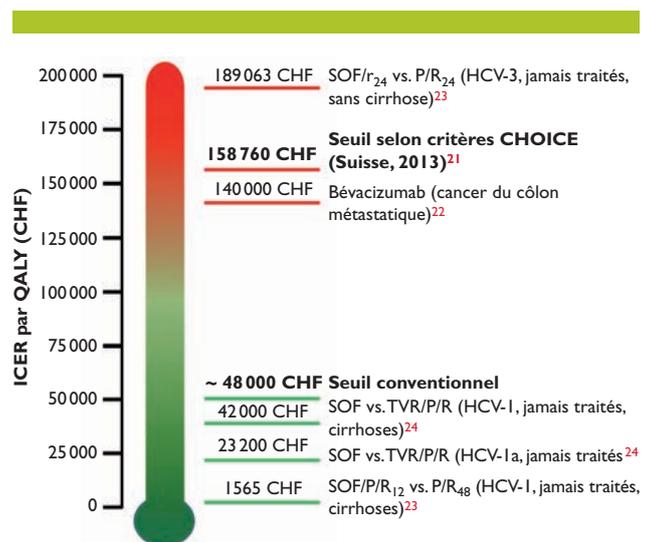
escompté de guérisons. A titre d'exemple, on observe que le prix d'un traitement en 2011 d'une hépatite C de génotype 1 chronique jamais traitée, par la triple combinaison de télaprévir, interféron- $\alpha$  pégylé et ribavirine, était de CHF 50 233.–, en utilisant les taux de réponse, de durée de traitement et d'échecs pendant le traitement rapportés dans l'étude ADVANCE<sup>18</sup> (ajustement pour l'inflation). Si l'on considère une RVS de 75%, ce prix équivaut à un coût par RVS de CHF 66 978.–. Or, le sofosbuvir a été approuvé en 2014, avec un prix public de CHF 19 208.50 pour une boîte de 28 comprimés. Le coût d'un traitement de douze semaines pour le même type de patient, en utilisant cette fois la triple combinaison de sofosbuvir, interféron- $\alpha$  pégylé et ribavirine,<sup>19</sup> monte à CHF 62 978.–; étant donné un taux de RVS supérieur (89%), le coût d'une RVS est de CHF 70 761.–, somme très proche du coût d'un traitement de référence existant lors de l'enregistrement du sofosbuvir, avec la triple combinaison contenant du télaprévir citée précédemment. Le même calcul pour la combinaison de sofosbuvir et lédipasvir, enregistrée en 2015, amène à un coût par RVS de CHF 62 993.–. Cet exercice nous montre que les prix ne sont pas fixés arbitrairement, mais corrélés au bénéfice thérapeutique escompté, indépendamment des coûts engendrés par leur processus de découverte et leurs développements pré-clinique et clinique. On peut suggérer que le prix de chaque nouveau médicament dépend de son efficacité, et que, lors de son enregistrement, il s'alignera au niveau du prix du traitement précédent. La valeur du gain de santé escompté détermine le prix de chaque nouveau traitement et cette valeur (en l'occurrence, la RVS) est relativement constante dans le temps.

## LIMITE D'ACCESSIBILITÉ ET D'ACCEPTABILITÉ

Comme les AAD procurent des résultats plus favorables pour la santé mais à un coût supérieur en comparaison avec la meilleure alternative de traitement disponible, le rapport coût-efficacité différentiel (en anglais *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER) doit être calculé. Cet ICER reflète le surcoût par unité supplémentaire (*Quality-Adjusted Life-Year*, QALY) de gain de santé. Plusieurs seuils d'acceptabilité existent. Classiquement, le seuil de USD 50 000.– a été adopté par de nombreuses autorités sanitaires : ainsi, les interventions (par exemple, dépistage, vaccination, traitement, etc.) sont considérées coût-efficaces si leur ICER par QALY est inférieur au seuil de USD 50 000.–.<sup>20</sup> Ce seuil, cependant, ne tient pas compte des ressources dont dispose chaque pays. De ce fait, la commission de macroéconomie en santé de l'OMS a émis les critères CHOICE basés sur le produit intérieur brut (PIB) de chaque nation pour évaluer le rapport coût-efficacité relatif (indicateur d'efficacité) d'une intervention médicale.<sup>21</sup> Le seuil décisionnel d'acceptabilité dans ce cas est fixé à un maximum de trois fois le produit intérieur brut (PIB) national par habitant. Les comparaisons entre différents pays sont faites en ajustant cette valeur à la parité de pouvoir d'achat (PPA), ce qui nous amène à un seuil, pour la Suisse, de CHF 158 760.– (figure 2). Selon ce critère, toute intervention est considérée coût-efficace si son ICER par QALY est inférieur à trois fois le PIB par habitant et non coût-efficace s'il excède trois fois le PIB par ha-

bitant. La figure 2 donne un aperçu des dépenses admises par QALY de certaines interventions thérapeutiques : à titre d'exemple, on donne l'ICER par QALY du traitement par bévacizumab du cancer du côlon métastatique chiffré à CHF 140 000.–.<sup>22</sup> Avec une limite à plus de CHF 150 000.–, la Suisse est un pays avec une valeur de seuil admise exceptionnellement haute. Pour certains sous-groupes de patients (par exemple, thérapie de 24 semaines par sofosbuvir et ribavirine chez des patients sans cirrhose, jamais traités, génotype 3), le traitement engendrerait un ICER estimé à environ CHF 189 000.– par QALY, soit au-delà de tout critère d'acceptabilité.<sup>23</sup> Pour la majorité des patients (le génotype 1 est le plus fréquent en Suisse, environ 50%), les nouveaux traitements remplissent les critères de coût-efficacité.<sup>24</sup> Pourquoi ce prix constituerait-il un problème pour le système ?

Rappelons que seul le traitement par AAD des patients les plus malades sera remboursé (stades de fibrose F3 et F4 selon Métavir,<sup>25</sup> ou des patients avec une valeur de Fibroscan supérieure à 9,5 kPa, confirmée sur deux mesures faites à distance d'au moins trois mois), à l'exception des cas avec des manifestations extrahépatiques significatives sur le plan des symptômes (par exemple, une cryoglobulinémie compliquée par une glomérulonéphrite), et ceci indépendamment du stade de la fibrose. Cette priorisation est basée sur les prix des interventions, ce qui est contraire au principe de justice distributive, et risque de favoriser une politique inégalitaire alors que nous avons les moyens technologiques et financiers de réduire de manière significative le fardeau de la santé lié au VHC. Deuxièmement, la gradation de la fibrose (soit par examen histologique, soit par technique non invasive comme le Fibroscan) risque de sous-estimer les cas avancés. Il est bien démontré, par exemple,



**Figure 2. Rapports coût-efficacité différentiels (par QALY) des traitements par sofosbuvir**

Comparaison entre les rapports coût-efficacité différentiels (ICER) par QALY de certaines interventions thérapeutiques utilisant le sofosbuvir et du traitement du cancer du côlon métastatique et les seuils d'acceptabilité conventionnel et CHOICE.  
SOF: sofosbuvir; R: ribavirine; P: interféron- $\alpha$  pégylé; TVR: télaprévir; HCV: virus de l'hépatite C; QALY: quality-adjusted life-year; les chiffres en indice se réfèrent à la durée des traitements en semaines.



que même en cas d'échantillonnage optimal (fragment de foie de 25 mm prélevé lors d'une biopsie par aiguille), la gradation selon Métavir donne des résultats fiables chez seulement 75% des cas,<sup>26</sup> le stade de fibrose pouvant être plutôt sous-estimé que surestimé.<sup>27</sup> D'autre part, le seuil de 9,5 kPa utilisé, pour identifier les patients ayant probablement une fibrose avancée,<sup>28</sup> en réalité sous-estime le stade F3 chez environ 50% des cas. En troisième lieu, il faut se poser la question si le stade de fibrose est la seule indication acceptable pour un traitement aussi efficace. Plusieurs cas de figure ne remplissent pas les critères de sévérité de la maladie (et donc de probable impact sur la mortalité à long terme) mais pourraient à juste titre être considérés comme des indications au traitement. Par exemple, il serait souhaitable de traiter indépendamment de la présence d'une maladie hépatique (ou extra-hépatique) avec le seul but d'éviter la transmission du VHC à l'intérieur de certaines populations à très haut risque d'infection (traitement dit préventif), telles que les toxicomanes, les hommes homosexuels infectés par le VIH, les hémodialysés, ou encore les prisonniers, et ce principe pourrait être valable même chez les femmes porteuses du VHC en désir de procréation. Ce type d'intervention est d'un grand intérêt dans le domaine de la santé publique, car cette approche permettrait de contrôler la diffusion de l'épidémie virale C (comme dans le domaine de l'infection par le VIH). D'autres indications incluent la possibilité d'améliorer la qualité de vie, par exemple en réduisant une fatigue parfois insoutenable, ou encore d'éliminer le stigma et ainsi contribuer à de meilleures relations familiales et/ou sociales chez des malades marginalisés.

L'ensemble de ces indications est actuellement exclu par les limitations imposées par les autorités sanitaires, car l'élargissement des indications aurait comme effet une augmentation conséquente du nombre de patients à traiter, et donc des coûts globaux. A cela, il faut ajouter les conclusions d'une récente modélisation construite sur les estimations suisses de prévalence de l'hépatite C et de ses conséquences à long terme:<sup>5</sup> selon cette étude, le fait de continuer à traiter le même nombre de patients que jusqu'à présent (environ 1100 par an), même avec des traitements hautement efficaces (95% de RVS), aurait un impact minime (baisse estimée de l'ordre de 10%) sur la mortalité corrélée à l'hépatite C en 2030. Selon le même modèle, seule une augmentation d'environ trois fois le nombre de malades traités par an (tout en gardant le seuil de fibrose F3) pourrait aboutir à la baisse souhaitée de mortalité de 90%, ce qui implique d'une part, une amélioration des stratégies de dépistage et d'autre part, probablement un élargissement à des non-spécialistes du suivi de certains traitements les plus faciles, selon une proposition très débattue mais qui devra un jour bien être considérée dans la pratique. Si on augmente le nombre de malades à traiter, la conséquence inévitable sera l'explosion de l'investissement financier initial prévu.

## PERSPECTIVES ET SOLUTIONS DE FINANCEMENT

Actuellement, l'industrie pharmaceutique est en position dominante dans les négociations et le retour sur in-

vestissement est garanti pour toute la nouvelle génération des traitements anti-VHC. Ceci risque d'accroître l'iniquité de traitement entre les patients (par exemple, selon le bon vouloir des assurances ou l'affiliation à une assurance complémentaire). Le facteur limitant est le coût du traitement (difficilement défendable pour une maladie contagieuse) rapporté au nombre global de malades qu'on souhaiterait traiter. Par ailleurs, qui voudrait se faire soigner encore avec de l'interféron- $\alpha$  et de la ribavirine, deux médicaments moins efficaces et caractérisés par des effets indésirables parfois sévères, comme la dépression ou la toxicité médullaire, et en plus pendant des durées de traitement plus longues et tout cela sous prétexte de faire des économies hypothétiques, probablement marginales?

Les solutions évoquées seraient: a) un système de négociation d'un package de 10 000 traitements (*reference* ou *index pricing* basé sur un volume d'achat) où l'objectif serait de traiter un certain pourcentage de patients par an. Ce principe est appliqué dans plusieurs pays européens, tels que l'Italie, le Portugal et l'Espagne, avec une baisse de prix par traitement conséquente. D'autre part, selon une revue systématique Cochrane, une réduction de 43% des coûts liés à certains médicaments pourrait être atteinte avec des politiques d'achat anticipé et ciblé de produits pharmaceutiques;<sup>29</sup> b) les cures et options de traitements seraient au même prix (*flat price*), indépendamment du génotype viral et de la présence ou non d'une cirrhose. La France a obtenu un rabais de 28% sur le prix du sofosbuvir lié au volume de vente prévisionnelle permettant de garantir l'accès au plus grand nombre de malades. De plus, le remboursement des AAD est accessible aux patients présentant un stade de fibrose hépatique de stade 2 sévère et chez l'adulte contaminé par le VIH, ou atteint de cryoglobulinémie ou encore de lymphome B, quel que soit le stade de fibrose hépatique et c) un système de partage de risque avec le fabricant en cas de traitement infructueux en fixant le prix par RVS, indépendamment de la durée de traitement et des doses administrées, ce qui serait particulièrement intéressant pour le traitement de l'hépatite C, où le passage d'un traitement de 12 à 24 semaines, en fonction de la présence de certains facteurs prédictifs de mauvaise réponse, entraîne le doublement du prix. Ce partage de risque (*risk-sharing*) est déjà appliqué dans quatre pays européens pour éviter des non-réponses onéreuses (par exemple, en oncologie).<sup>30</sup>

En Suisse, le système de tarification hospitalier actuel (SwissDRG) ne finance pas les thérapies onéreuses comme les AAD qui, par conséquent, resteront à charge des hôpitaux.

## CONCLUSIONS

Les AAD contre le VHC sont efficaces, sûrs et bien tolérés: leur efficacité et leur rapport coût-efficacité varient en fonction du génotype viral et du degré d'atteinte hépatique. Les AAD ne sont pas encore accessibles pour la plupart des patients atteints du VHC en raison des restrictions de remboursement, liées à certains critères de sévérité ou de l'existence de MEH. Paradoxalement, les patients pouvant en bénéficier de manière la plus efficiente (durée de



traitement courte pour un taux de réussites très élevé) sont ceux jamais traités et sans fibrose avancée, chez lesquels le traitement n'est pas remboursé. Malheureusement, le nombre de patients qu'on souhaiterait traiter entraînerait une charge financière insoutenable pour les systèmes de soins. L'accessibilité financière des AAD dépend du remboursement de l'assurance de base et demeure le principal obstacle thérapeutique pour réduire très significativement la prévalence de l'hépatite C en Suisse. Des solutions globales devront être négociées entre l'OFSP, les fabricants et les assureurs et prendre aussi en considération un acteur majeur du système de santé, l'hôpital. L'allocation des ressources constituera un grand défi pour le traitement du VHC et d'autres pathologies: favorisons avec les différents partenaires de santé la rationalisation des prises en charge plutôt que le rationnement des nouvelles technologies. L'hépatite C chronique ne serait-elle pas un paradigme emblématique des futurs défis sociétaux qui nous attendent dans les prises en charge toujours plus chères, complexes et technologiques? ■

### Implications pratiques

- > L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) touche plus de 80000 personnes en Suisse et les projections indiquent que, sans une stratégie nationale de santé publique, les coûts globaux liés aux complications tardives de l'hépatite C augmenteront jusqu'en 2030
- > Des nouveaux régimes thérapeutiques très efficaces, utilisant des agents antiviraux directs et pouvant se passer de l'interféron- $\alpha$  dans la plupart des cas, sont désormais disponibles en Suisse, même si leur prix impose des limites à leur utilisation
- > Une stratégie avec une approche populationnelle est nécessaire afin de réduire la prévalence, la morbidité et la mortalité de l'hépatite C: pour éviter le rationnement des nouvelles thérapies coûteuses, des solutions globales doivent être négociées entre l'Office fédéral de la santé publique, les fabricants, les assureurs et si possible aussi les hôpitaux

### Adresses

Drs François Girardin,<sup>1,2</sup> Nicolas Goossens,<sup>3,7</sup>  
Nathalie Vernaz<sup>1,5</sup> et Pr Francesco Negro<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Direction médicale et qualité

<sup>2</sup> Service de pharmacologie et toxicologie cliniques

<sup>3</sup> Services de gastroentérologie et hépatologie  
et de <sup>4</sup> pathologie clinique

<sup>5</sup> Direction des finances

<sup>6</sup> Service de médecine interne générale

HUG, 1211 Genève 14

francesco.negro@hcuge.ch

<sup>7</sup> Division of liver diseases

Department of medicine

Icahn school of medicine at Mount Sinai

New York, NY 10029, Etats-Unis

### Remerciements

Au Pr Arnaud Perrier pour sa revue et ses propositions lors de la rédaction de l'article.

### Conflit d'intérêts

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### Bibliographie

- 1 Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57:1333-42.
- 2 \*\* Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:553-62.
- 3 Breban R, Doss W, Esmat G, et al. Towards realistic estimates of HCV incidence in Egypt. *J Viral Hepat* 2013; 20:294-6.
- 4 Marinho RT, Vitor S, Velosa J. Benefits of curing hepatitis C infection. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23:85-90.
- 5 \*\* Mullhaupt B, Bruggmann P, Bihl F, et al. Modeling the health and economic burden of hepatitis C virus in Switzerland. *PLoS One* 2015;10:e0125214.
- 6 Bruggmann P, Richard JL. Swiss Hepatitis CCSG. Birth year distribution in reported hepatitis C cases in Switzerland. *Eur J Public Health* 2015;25:141-3.
- 7 Wandeler G, Dufour JF, Bruggmann P, Rauch A. Hepatitis C: A changing epidemic. *Swiss Med Wkly* 2015; 145:w14093.
- 8 El Khoury AC, Wallace C, Klimack WK, Razavi H. Economic burden of hepatitis C-associated diseases: Europe, Asia Pacific, and the Americas. *J Med Econ* 2012;15:887-96.
- 9 \*\* Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2014;46(Suppl. 5):S165-73.
- 10 Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M, et al. Triple association between hepatitis C virus infection, systemic autoimmune diseases, and B cell lymphoma. *J Rheumatol* 2004;31:495-9.
- 11 Terrier B, Saadoun D, Sene D, et al. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in hepatitis C virus-related systemic vasculitis: A case-control study from a single-centre cohort of 163 patients. *Gut* 2010;59:1709-15.
- 12 Kaddai V, Negro F. Current understanding of insulin resistance in hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5:503-16.
- 13 Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology* 2014;59:1293-302.
- 14 \*\* Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat* 2014;21(Suppl. 1):34-59.
- 15 Trinchet JC, Bourcier V, Chaffaut C, et al. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Hepatology* 2015; epub ahead of print.
- 16 \*\* van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-93.
- 17 Barreiro P. Unveiling extrahepatic consequences of chronic hepatitis C – the REVEAL-HCV study. *AIDS Rev* 2012;14:290-1.
- 18 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *New Engl J Med* 2011;364:2405-16.
- 19 Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *New Engl J Med* 2013;368:1878-87.
- 20 Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost effectiveness – the curious resilience of the \$ 50'000 per-QALY threshold. *N Engl J Med* 2014;371:796-7.
- 21 Nimdet K, Chaiyakunapruk N, Vichansavakul K, Ngorsurach S. A systematic review of studies eliciting willingness-to-pay per quality-adjusted life year: Does it justify CE threshold? *PLoS One* 2015;10:e0122760.
- 22 Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. *Eur J Cancer* 2007;43:2487-94.
- 23 Pfeil AM, Reich O, Guerra IM, et al. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir compared to current standard treatment in swiss patients with chronic hepatitis C. *PLoS One* 2015;10:e0126984.
- 24 Petta S, Cabibbo G, Enea M, et al. Cost-effectiveness of sofosbuvir-based triple therapy for untreated



patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014;59:1692-705.

**25** Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-32.

**26** Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-57.

**27** Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: The smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239-44.

**28** Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-50.

**29** Acosta A, Ciapponi A, Aaserud M, et al. Pharma-

ceutical policies: Effects of reference pricing, other pricing, and purchasing policies. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD005979.

**30** Ferrario A, Kanavos P. Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: A comparative analysis of the use of managed entry agreements in Belgium, England, the Netherlands and Sweden. *Soc Sci Med* 2015;124:39-47.

**31** McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *New Eng J Med* 1998;339:1485-92.

**32** Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.

**33** Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *New Eng J Med* 2011;364:1195-206.

**34** Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *New Eng J Med* 2014;370:1973-82.

**35** Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *New Eng J Med* 2014;370:1983-92.

**36** Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *New Eng J Med* 2014;370:1594-603.

**37** Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *New Eng J Med* 2014;370:1889-98.

\* à lire

\*\* à lire absolument