



# Évaluation de l'efficacité et du coût-efficacité de stratégies de dépistage du VHC et de réduction des risques chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes vivant avec le VIH en France

Mathieu Castry

## ► To cite this version:

Mathieu Castry. Évaluation de l'efficacité et du coût-efficacité de stratégies de dépistage du VHC et de réduction des risques chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes vivant avec le VIH en France. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Cité, 2021. Français. NNT : 2021UNIP5239 . tel-04561226

**HAL Id: tel-04561226**

**<https://theses.hal.science/tel-04561226>**

Submitted on 26 Apr 2024

**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.

# Thèse de doctorat de Université de Paris

*Ecole doctorale 393 Pierre Louis de Santé Publique*  
*Epidémiologie et Science de l'Information Biomédicale*  
Spécialité : Economie de la Santé

*Unité de recherche IAME UMR 1137*  
*Equipe DeSCID (Decision Sciences in Infectious Disease)*

## **Évaluation de l'efficacité et du coût-efficacité de stratégies de dépistage du VHC et de réduction des risques chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes vivant avec le VIH en France**

Présentée par Mathieu Castry

Dirigée par Sylvie Deuffic-Burban  
Co-dirigée par Anthony Cousien

Thèse présentée et soutenue le 29 juin 2021

Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par l'EHESP

### Composition du Jury

Pr. Charles CAZANAVE	Université de Bordeaux	Rapporteur
Dr. Yann LE STRAT	Université Paris Saclay	Rapporteur
Pr. Dominique COSTAGLIOLA	Sorbonne Université	Examineur
Pr. Isabelle DURAND-ZALESKI	Université Paris-Est-Créteil	Examineur
Pr. Benjamin LINAS	Université de Boston (États-Unis)	Examineur
Dr. Olivier ROBINEAU	Université de Lille	Examineur
Dr. Anthony COUSIEN	Université de Paris	Co-encadrant
Dr. Sylvie DEUFFIC-BURBAN	Université de Paris	Directeur de thèse

## Remerciements

Remercier en quelques phrases toutes les personnes qui ont contribué à ce travail de thèse, de près ou de loin, n'est pas chose aisée. Il subsiste toujours un risque d'oublier certaines personnes et/ou de ne pas pleinement rendre compte de leur importance. Cela confère aussi un aspect parfois figé à des éléments qui ne le sont pas forcément et que je perçois plutôt comme mouvants et dynamiques (c'est dans le thème !).

Je tiens tout d'abord naturellement à remercier mes directeurs de thèse, le Dr Sylvie Deuffic-Burban et le Dr Anthony Cousien. Merci pour votre confiance, votre bienveillance, votre disponibilité, votre patience (si souvent !) et vos conseils. J'ai conscience d'avoir bénéficié de très bonnes conditions d'encadrement, et j'ai beaucoup appris à vos côtés. Sylvie, tu as été une directrice de thèse très disponible et à l'écoute, toujours soucieuse que je ne me perde pas dans des directions de recherche parfois non essentielles. Anthony, j'ai également pu bénéficier de tes connaissances en modélisation dynamique et de ton expérience récente en tant que jeune docteur. Merci pour votre encadrement et votre soutien reçu tout au long de ce travail.

Je souhaite également remercier le Pr Yazdan Yazdanpanah pour m'avoir accueilli dans son équipe en 2016, mais aussi pour son implication dans ce travail et ses avis toujours pertinents et efficaces.

Je remercie le Pr Charles Cazanave et le Dr Yann Le Strat qui m'ont fait l'honneur d'accepter de participer au jury de thèse en qualité de rapporteurs, en évaluant et commentant ce manuscrit.

Je remercie également le Pr Dominique Costagliola, le Pr Isabelle Durand-Zaleski, le Pr Benjamin Linas et le Dr Olivier Robineau pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Mes remerciements vont bien entendu aux personnes qui ont participé à ce travail. Je pense en particulier aux membres du groupe de travail (pour nos réunions enrichissantes, leur apport considérable, leur expertise indéniable et leurs relectures attentives d'abstracts/articles) : le Dr Annie Velter, le Dr Virginie Supervie, le Pr Jade Ghosn et le Pr David Paltiel. Je tiens également à remercier le Dr Ramsès Djidjou Demasse pour ses conseils lorsque je commençais à coder le modèle (ce qui m'a assurément permis de gagner beaucoup de temps, en particulier la notation matricielle).

Je remercie aussi le Pr Dominique Costagliola et le Pr Sophie Grabar de m'avoir accueilli au sein de leur équipe de l'unité INSERM 1136 afin de travailler sur les données FHDH. Un grand merci à Jonathan Bellet dont le travail initial sur les données VHC de la base m'a été d'une grande aide dès mon arrivée ; mais aussi pour ta sympathie et nos chouettes discussions (et les burgers du mercredi midi avec Thomas). Enfin, je remercie toutes les autres personnes qui m'ont accueilli avec bienveillance lors de mon passage dans l'équipe.

Merci à l'ANRS pour avoir financé ce travail de thèse. Merci à l'ED 393 et en particulier à Magali Moulié pour sa réactivité incroyable. Merci au Réseau Doctoral de Santé Publique de l'EHESP, notamment à Karine Laboux. Merci également à l'ensemble des doctorants en Santé Publique du Réseau que j'ai pu rencontrer ces années à Rennes, Bordeaux ou Paris. Je pense en

particulier à Bénédicte, Bruno, Monia et Denis avec lesquels j'ai été très heureux d'organiser un super SID.

Une pensée à tous les co-thésards du 4<sup>ème</sup> étage avec qui j'ai traversé ces années de thèse. Je m'interroge toujours sur les raisons qui nous ont poussé à nous engager dans cette aventure ; peut-être une certaine folie ? Toujours est-il que la folie n'est plus vraiment folle dès qu'elle est collective... (ou du moins le paraît-elle moins) et que les moments de décompression ont aussi cet effet d'augmenter notre capacité de résilience. A toutes ces années de discussion scientifique, d'entraide, de rire, de moments partagés, de Saint-Malo... Tout d'abord, les doctorants de DeSCID qui étaient là avant moi : Claire, Wafa, Sarah, Anne, Liem et Emmanuelle. Pour ce qui est des thésards actuels : Nathan, Donia (qui vient de soutenir il y a peu), Nadia (aucun doute que la suite de ta thèse va bien se dérouler), Victoire (courage avec la revue de la littérature !) et évidemment Arthur (« *time to shine* », il n'y a jamais de mauvais moment pour briller). Je remercie en particulier Niccolo (« *El Publicator* ») pour ses conseils et son soutien (humain et professionnel) notamment en fin de thèse, son intérêt permanent pour mon travail et sa générosité. Aux doctorants de BIPID, actuels ou passés (et les verres partagés à l'Escale), que je cite dans le désordre : Guillaume, Aurélien, Alexandra, Mélanie, Marion, Selma, Drifa, Emilie, Claire et Marc. Bien sûr, je ne saurais oublier les « 3 mousquetaires » : Antonio, Jeremy et François ; ayant commencé nos thèses en même temps, cela a sincèrement été un réel plaisir de vous côtoyer. Je n'oublie pas non plus les autres personnes qui sont passées par les bureaux du 4<sup>ème</sup> étage (stagiaires, ingénieurs d'études, post-docs) : Lidia (et les discussions sur nos projets respectifs), Alice, Dara, Lucas, Rémi, Everton, Martin, Antoine, Coralie, Manel, Morgane, Jinju, Romain.

Aux autres membres de l'équipe DeSCID basés à Lille et que je n'ai pas encore cité : Clotilde, et Karen (merci pour tes relectures, notamment du présent manuscrit, et ton intérêt croissant pour le projet).

Je remercie toutes les autres personnes de IAME qui contribuent à la vie scientifique du labo et que j'ai eu la chance de côtoyer : Houda, Tiphanie, Vincent, Myriam, Lionel, Hervé. Mais également le Pr France Mentré et le Pr Erick Denamur.

Bien entendu, de façon extensive, il me faudrait remercier toutes les personnes ayant contribué ou participé aux enquêtes et cohortes qui m'ont été utiles durant ce travail, sans quoi cela aurait été impossible.

Je remercie mes amis et ma famille, qui ont entendu parler de cette thèse de près ou de loin et qui m'ont toujours soutenu.

Enfin, merci à tous ceux que j'aurais oubliés dans ces remerciements sans le vouloir.



**Titre :** Évaluation de l'efficacité et du coût-efficacité de stratégies de dépistage du VHC et de réduction des risques chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes vivant avec le VIH en France.

**Résumé :** On observe depuis le début des années 2000, dans de nombreux pays occidentaux, des micro-épidémies d'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ces épidémies sont particulièrement associées à des pratiques sexuelles à risque, notamment la prise de produits psychoactifs dans un contexte sexuel (*chemsex* et/ou *slam*).

Parallèlement, la disponibilité récente d'antiviraux à action directe (AAD) hautement efficaces sans interféron, bien tolérés, pris par voie orale en traitement de courte durée (8-12 semaines) a révolutionné le traitement de l'hépatite C. C'est précisément dans ce contexte que l'organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini en 2016 un cadre pour l'élimination de l'hépatite C à l'horizon 2030. L'utilisation du traitement pour prévenir la transmission du VHC (*Treatment as Prevention*) est ainsi envisagé pour atteindre des niveaux très bas d'incidence et de prévalence. Le dépistage (visant à identifier les personnes infectées) constitue un élément central pour traiter le plus rapidement possible, et les HSH vivant avec le VIH sont une population de choix pour évaluer différentes stratégies de dépistage car ils sont en grande majorité suivis pour leur infection VIH. Par ailleurs, la réduction des risques constitue un levier tout aussi important pour l'objectif d'élimination du VHC dans cette population. Enfin, dans un monde soumis à une contrainte de ressources limitées, il convient d'évaluer le coût des alternatives envisagées et leur efficience.

L'objectif de cette thèse est d'évaluer l'efficacité et le coût-efficacité de stratégies de dépistage et de traitement précoce de l'hépatite C ainsi que d'interventions de réduction des risques parmi les HSH vivant avec le VIH en France. Pour cela, nous avons utilisé un modèle dynamique compartimental permettant de simuler la transmission du VHC dans cette population ainsi que la progression de la maladie hépatique associée.

Nous montrons que l'incidence primaire de l'hépatite C a significativement diminué entre 2014 et 2017, parmi les HSH vivant avec le VIH et liés aux soins. Les pratiques actuelles de dépistage et de traitement de l'hépatite C permettront d'atteindre des réductions considérables de l'incidence et de la prévalence du VHC d'ici 2030. Une intensification du dépistage permettrait d'obtenir des réductions supplémentaires, mais l'élimination du VHC ne pourra se faire qu'avec la combinaison d'interventions de réduction des risques. Une intervention de réduction des risques serait de plus coût-efficace.

Dans les conditions actuelles de dépistage et de traitement, il est crucial de réduire l'exposition au VHC parmi les HSH vivant avec le VIH par la mise en œuvre d'interventions de réduction des risques.

**Mots-clés :** Analyse coût-efficacité ; Hépatite C ; HSH vivant avec le VIH ; Modèle dynamique ; Réduction des risques ; TasP (*Treatment as Prevention*)

**Title:** Effectiveness and cost-effectiveness of HCV screening and risk reduction strategies among men who have sex with men living with HIV in France.

**Abstract:** Since the early 2000s, outbreaks of hepatitis C virus (HCV) infections in men who have sex with men (MSM) living with HIV have been reported in many high income countries. In this population, HCV acquisition is particularly associated with high-risk sexual and drug-use behaviors (chemsex and/or slamsex).

Simultaneously, HCV treatment has been transformed since 2011 with the advent of direct-acting antiviral (DAA) therapy, which are highly effective, well tolerated, and all-oral with short duration (8-12 week). This has raised considerable optimism that HCV treatment as prevention could be used to reach very low levels of HCV incidence and prevalence. In 2016 the World Health Organization (WHO) issued global elimination targets for HCV as a public health threat by 2030.

In light of this situation, HCV screening (which is intended to identify individuals infected with the virus) followed by a rapid treatment initiation, is critical. MSM living with HIV appear to be a suitable group to assess the impact of such strategies since they are mostly engaged in HIV care. In addition, risk reduction interventions also have a significant role to play in reaching HCV elimination in this population. Finally, it is important to compare all alternatives under consideration based on their costs and health gains, in order to make efficient allocation of limited health care resources.

The objective of this thesis is to estimate the effectiveness and cost-effectiveness of HCV screening and risk reduction strategies among MSM living with HIV in France. We used a dynamic compartmental model of HCV transmission and disease progression in this population.

Our results show that HCV primary incidence significantly decreased between 2014 and 2017 among MSM living with HIV. Current HCV screening and treatment practices in this population will allow to reach markedly low levels of HCV incidence and prevalence by 2030. Enhanced screening would produce further reductions. However, only combining HCV screening and risk reduction strategies would allow reaching elimination. Furthermore, a risk reduction intervention would be cost-effective.

With current levels of HCV screening and treatment among French MSM living with HIV, risk reduction interventions appear crucial for reaching HCV elimination in this population.

**Keywords:** Cost-effectiveness analysis; Dynamic modeling; Hepatitis C; MSM living with HIV; Risk reduction; Treatment as Prevention

## **Abréviations**

AAD : Antiviraux à action directe

AFEF : Association Française pour l'Étude du Foie

ANRS : Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales

FHDH : French Hospital Database on HIV

HAS : Haute Autorité de Santé

HSH : Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes

IC : Intervalle de confiance

ICER : Ratio coût-efficacité incrémental

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PIB : Produit Intérieur Brut

QALY : Année de vie ajustée sur la qualité

RVS : Réponse virologique soutenue

TasP : Treatment as Prevention

UDI : Utilisateurs de drogues injectables

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

## Production scientifique en rapport avec la thèse

### *Articles publiés ou acceptés*

**Castry M**, Cousien A, Bellet J, Champenois K, Pialoux G, Yazdanpanah Y, Costagliola D, Grabar S, Deuffic-Burban S. Hepatitis C virus incidence among men who have sex with men living with HIV in France: results from the French Hospital Database on HIV (ANRS CO4-FHDH) cohort study. *Eurosurveillance* [accepté, février 2021]

**Castry M**, Cousien A, Supervie V, Velter A, Ghosn J, Paltiel A.D, Yazdanpanah Y, Deuffic-Burban S. Impact of test-and-treat and risk reduction strategies on HCV transmission among MSM living with HIV in France: a modeling approach. *Gut* Publié en ligne: 27 October 2020.

### *Articles en perspective*

**Castry M**, Cousien A, Supervie V, Velter A, Ghosn J, Paltiel A.D, Yazdanpanah Y, Deuffic-Burban S. The cost-effectiveness of HCV test-and-treat and risk reduction strategies among MSM living with HIV in France.

### *Communications orales*

**Castry M**, Cousien A, Bellet J, Champenois K, Pialoux G, Yazdanpanah Y, Costagliola D, Grabar S, Deuffic-Burban S. Transmission du VHC chez les HSH VIH+ en France : impact du dépistage et d'interventions comportementales. Séminaire ANRS : Recherche sur le VIH/SIDA et les hépatites virales, quels nouveaux enjeux ? Paris, Novembre 2019. Présentation orale.

### *Communications affichées*

**Castry M**, Cousien A, Bellet J, Champenois K, Pialoux G, Yazdanpanah Y, Costagliola D, Grabar S, Deuffic-Burban S. HCV incidence among HIV-infected MSM in France: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) Mars 2020.

**Castry M**, Cousien A, Supervie V, Velter A, Ghosn J, Paltiel A.D, Yazdanpanah Y, Deuffic-Burban S. Impact of early screening and treatment of hepatitis C virus and improvements in risk reduction on HCV transmission among HIV-infected men who have sex with men in France: A modeling approach. EASL (International Liver Congress 2019). Journal of Hepatology, Avril 2019, Volume 70, Issue 1, Supplement, Page e327.

## Publications non liées à la thèse

Buetti N, Mimos O, Schwebel C, Ruckly S, **Castry M**, Dupuis C, Souweine B, Lucet JC, Timsit JF. Insertion site and infectious risk among peripheral arterial catheters. *AJRCCM* Publié en ligne: 14 Octobre 2020.

**Castry M**, Wittwer J, Montagni I, Tzourio C. Les déterminants du renoncement aux soins pour raisons financières des étudiants – une analyse à partir de l'étude i-Share. *Revue d'Économie Politique*, 2019/4 (Vol. 129), p. 467-488.

# Table des matières

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
Épidémiologie du VHC chez les HSH vivant avec le VIH : quelle évolution ? .....	2
Quels sont les facteurs de risque d'acquisition du VHC ? .....	4
Histoire naturelle de l'hépatite C : quel rôle de l'infection VIH ? .....	5
Progrès thérapeutiques et accès universel : vers l'élimination du VHC ? .....	6
Dépistage et traitement en prévention .....	9
<b>Objectifs .....</b>	<b>10</b>
<b>Première partie : État de l'art des études de modélisation et de coût-efficacité sur des épidémies de VHC parmi les HSH vivant avec le VIH .....</b>	<b>12</b>
Préambule .....	12
Généralités sur les modèles en maladies infectieuses .....	13
Analyse coût-efficacité .....	15
Revue des études de modélisation publiées sur des épidémies de VHC parmi les HSH vivant avec le VIH .....	17
Positionnement du travail de thèse dans ce contexte .....	23
<b>Deuxième partie : Estimation de l'incidence primaire de l'hépatite C parmi les HSH vivant avec le VIH en France .....</b>	<b>34</b>
Résumé .....	34
Article 1 (accepté, <i>Eurosurveillance</i> ) .....	37
Annexes .....	61
<b>Troisième partie : Estimation de l'impact de stratégies de <i>test-and-treat</i> et de réduction des risques sur la transmission du VHC chez les HSH vivant avec le VIH en France ....</b>	<b>67</b>
Résumé .....	67
Article 2 (publié, <i>Gut</i> ) .....	71
Annexes .....	81
<b>Quatrième partie : Coût-efficacité d'interventions de dépistage de l'hépatite C et de réduction des risques chez les HSH vivant avec le VIH en France.....</b>	<b>126</b>
Résumé .....	126
Article 3 ( <i>working paper</i> , publication en perspective) .....	130
Annexes .....	155
<b>Discussion .....</b>	<b>174</b>
Résultats et apports principaux du travail de thèse .....	174
Positionnement chronologique du travail de thèse et difficultés rencontrées.....	177
Limites et perspectives .....	178
<b>Conclusion.....</b>	<b>184</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>185</b>

# Introduction

---

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est un enjeu majeur de santé publique au niveau mondial, touchant plus de 71 millions de personnes et responsable de 400 000 décès par an (Polaris Observatory HCV Collaborators, 2017).

La transmission du VHC se fait principalement par le sang, en particulier parmi les utilisateurs de drogues injectables (UDI) chez lesquels on observe une prévalence très élevée, estimée à 44% à partir de l'enquête ANRS-Coquelicot en 2011 (Weill-Barillet *et al.*, 2016). Le risque de contamination par voie sexuelle au sein des couples hétérosexuels est extrêmement faible. Cependant, on observe depuis le début des années 2000 des micro-épidémies d'infection par le VHC chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), associées à des pratiques sexuelles à risque (Larsen *et al.*, 2011). Même si la prévalence du VHC reste bien plus faible dans cette population comparé aux UDI, cela a eu pour effet de modifier le profil épidémiologique des patients co-infectés par le VIH et le VHC ces dernières années en France (Cacoub *et al.*, 2015).

Les progrès de prise en charge du VHC ont été remarquables depuis sa caractérisation en 1989 (Choo *et al.*, 1989; Kuo *et al.*, 1989). Récemment, la disponibilité d'antiviraux à action directe (AAD) hautement efficaces sans interféron, bien tolérés, pris par voie orale en traitement de courte durée (8 à 12 semaines) a révolutionné le traitement de l'hépatite C. C'est précisément dans ce contexte que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini un cadre mondial pour l'élimination de l'hépatite C à l'horizon 2030 (World Health Organization, 2016) dans lequel la France s'est engagée pour 2025 (AFEF, 2018).

Parmi les cibles définies pour 2030 par l'OMS figurent la réduction de 90% de l'incidence et la réduction de 65% de la mortalité par rapport à la situation de 2015<sup>1</sup>. Tandis que l'élimination du VHC au niveau global peut sembler difficile à atteindre, il existe un certain optimisme quant à son élimination dans certaines populations spécifiques (micro-élimination), dont les personnes infectées par le VIH (Lazarus *et al.*, 2017). En effet, le concept de micro-élimination peut être perçu comme une manière pragmatique d'établir des objectifs d'élimination réalistes (en particulier en termes d'allocation des ressources) en ciblant des populations relativement faciles d'accès et à haut risque de transmission, pour atteindre progressivement l'élimination globale. Il est possible d'envisager que cet objectif soit atteint via des stratégies de TasP (*Treatment as Prevention*), puisque l'utilisation d'un traitement efficace en prévention peut permettre de réduire la transmission du VHC dans une population. En conséquence, le dépistage (visant à identifier les personnes infectées) constitue un élément central pour traiter le plus

---

<sup>1</sup> Notons que si les objectifs de l'OMS sont définis comme des objectifs d'élimination, il s'agit en réalité essentiellement d'objectifs visant à *contrôler* plutôt qu'à *éliminer* le VHC (Dowdle, 1998).

rapidement possible ; cela en particulier parmi les populations à haut risque de transmission tel que les HSH vivant avec le VIH.

Les HSH vivant avec le VIH sont majoritairement suivis pour leur infection VIH (plus de 80%). Ces contacts réguliers avec le système de santé constituent autant d'opportunités de prévention et/ou de dépistage de l'infection par le VHC. Ils représentent ainsi une population unique pour évaluer la portée de stratégies visant à diagnostiquer et traiter rapidement les personnes vivant avec le VHC dans le but d'éviter de nouvelles infections. Dans ce contexte, des interventions combinant diverses approches préventives de réduction des comportements à risque avec un dépistage renforcé, lui-même associé à un traitement immédiat, pourraient permettre d'obtenir des réductions de la prévalence et de l'incidence du VHC jusqu'à atteindre des niveaux très faibles, et ainsi permettre son élimination.

### **Épidémiologie du VHC chez les HSH vivant avec le VIH : quelle évolution ?**

Des épidémies d'infection par le VHC chez des HSH porteurs du VIH et non injecteurs de drogues ont été rapportées depuis le début des années 2000 dans de nombreux pays occidentaux (Fierer, 2010; van de Laar *et al.*, 2010; Gamage *et al.*, 2011; van der Helm *et al.*, 2011; Bradshaw, Matthews and Danta, 2013). Une étude néerlandaise a notamment souligné l'existence d'un réseau de transmission spécifique aux HSH porteurs du VIH (van de Laar *et al.*, 2009). Une méta-analyse récente portant sur la prévalence et l'incidence du VHC parmi les HSH dans le monde a estimé une séroprévalence à 6,3% (intervalle de confiance (IC) 95% : 5,3-7,5) et un taux d'incidence à 0,85/100 personnes-années (IC 95% : 0,68-1,03) chez ceux vivant avec le VIH. Le rapport de prévalence (*prevalence ratio*) est significativement élevé comparé à la population générale : 6,22 (IC 95% : 5,14-7,29). En outre, la séroprévalence est de 1,5% (IC 95% : 1,0-2,1) parmi les HSH non porteurs du VIH (Jin *et al.*, 2021).

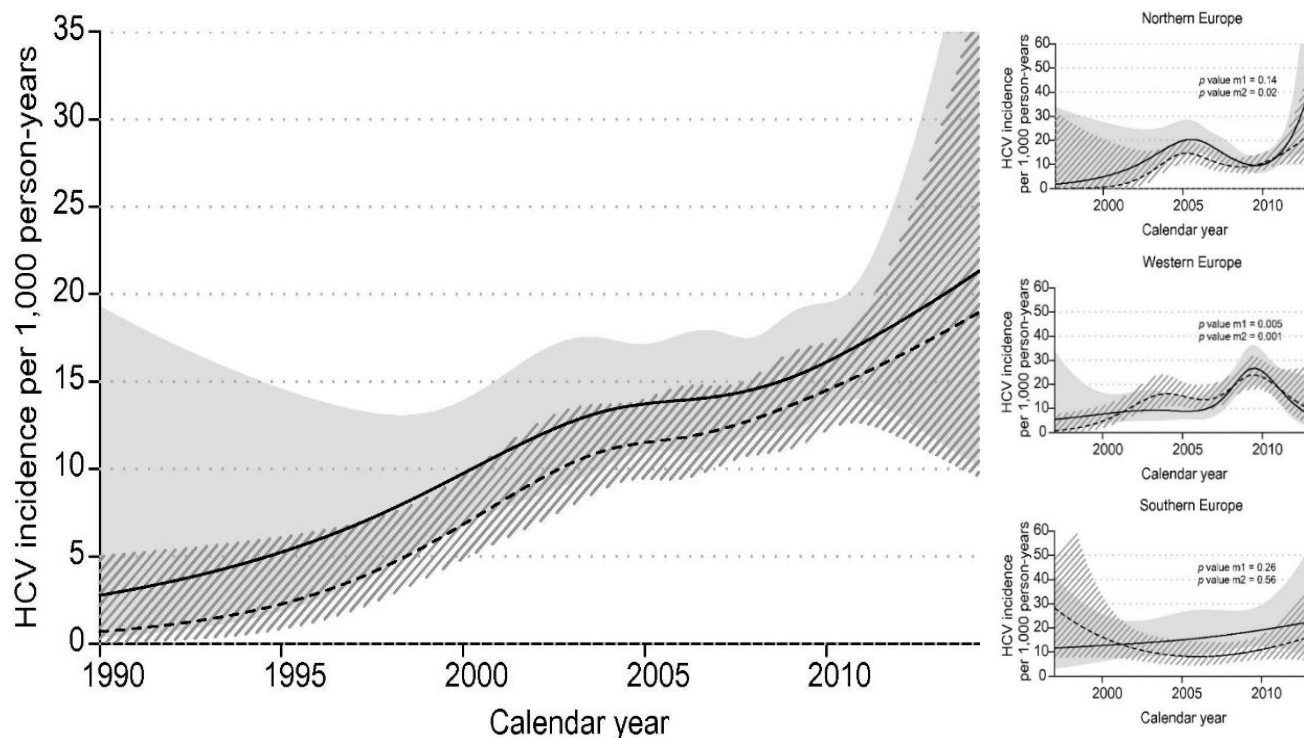
Plusieurs études tendent à montrer que l'incidence du VHC a sensiblement augmenté dans cette population depuis 1990. Une revue systématique de la littérature publiée en 2015 estimait un taux d'incidence de séroconversion à la hausse, de 0,42/100 personnes-années en 1991 à 1,34/100 personnes-années en 2012 (Hagan *et al.*, 2015)<sup>2</sup>. Plus récemment, en utilisant les données de la cohorte internationale CASCADE<sup>3</sup>, van Santen *et al.* (van Santen *et al.*, 2017) ont montré que l'incidence primaire de l'hépatite C avait significativement augmenté parmi les HSH vivant avec le VIH entre 1990 et 2014, bien que certaines variations géographiques sont à noter en Europe : hausse en Europe du Nord, se stabilisant dernièrement en Europe de l'Ouest, et globalement stable en Europe du Sud (**Figure 1**).

---

<sup>2</sup> Quinze études ont servi à l'estimation de l'incidence. La revue a inclus des articles du monde entier (la moitié provenaient d'Europe, quatre des Etats-Unis, trois d'Asie et deux d'Australie ; toutes les études portaient sur des HSH vivant avec le VIH dans des pays à niveaux de revenu élevés et dans des contextes urbains).

<sup>3</sup> La cohorte CASCADE (*Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe*) est une collaboration de plusieurs cohortes de patients vivant avec le VIH en Europe, au Canada et en Australie. Au moment de l'étude de van Santen *et al.*, CASCADE comprenait 28 cohortes (16 ayant été utilisées dans l'étude, selon les critères de sélection des auteurs).

**Figure 1. Incidence du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH inclus dans la cohorte CASCADE, global (1990-2014) et disparités géographiques en Europe (1997-2013)**



Les courbes représentent deux méthodes différentes d'estimation. 1/ Méthode 1 (trait pointillé) : le suivi des HSH commence au moment où ils sont considérés à risque (date de séroconversion VIH, de début des tests VHC en routine dans la cohorte, ou d'entrée dans la cohorte). L'intervalle de confiance à 95% est représenté par la zone grise hachurée ; 2/ Méthode 2 (trait continu) : le suivi commence au premier test VHC négatif suivant le moment où ils sont considérés à risque. L'intervalle de confiance à 95% est représenté par la zone grise non hachurée. *Northern Europe* (Royaume-Uni, Norvège) ; *Western Europe* (Pays-Bas, Suisse, France, Autriche, Allemagne) ; *Southern Europe* (Italie, Espagne, Grèce).

Source : van Santen *et al.*, 2017, *Journal of Hepatology*

En France, un taux d'incidence d'infection par le VHC de 0,35/100 personnes-années a été rapporté chez les hommes infectés par le VIH entre 1996 et 2005 (Ghosn *et al.*, 2006). Par ailleurs, l'incidence de l'hépatite C aiguë chez les HSH pris en charge pour leur infection à VIH a été estimée à 0,48/100 personnes-années en 2006 et 0,36/100 personnes-années en 2007 dans le cadre de l'étude HEPAIG (Larsen *et al.*, 2011). Plus récemment, une hausse de l'incidence des infections primaires par le VHC parmi les HSH vivant avec le VIH et liés aux soins en France a été rapportée au sein de la cohorte Dat'AIDS, passant de 0,35/100 personnes-années en 2012 à 0,92/100 personnes-années en 2016 (Pradat *et al.*, 2018).



## Quels sont les facteurs de risque d'acquisition du VHC ?

Chez les HSH, la transmission du VHC est principalement associée à des comportements sexuels à risque, incluant des rapports anaux traumatiques non protégés, le fisting, le partage de sex-toys, l'usage de drogues récréatives et le sexe en groupe (Danta *et al.*, 2007; Schmidt *et al.*, 2011). En particulier, ce sont les pratiques de *chemsex* et/ou de *slam* qui sont associées à une forte augmentation du risque d'infection par le VHC parmi les HSH vivant avec le VIH. Le *chemsex* signifie la prise de produits psychoactifs dans un contexte sexuel gay, et le *slam* concerne leur injection par voie intraveineuse. Les produits communément associés au *chemsex* sont le GBL (gamma-butyrolactone), la crystal methamphetamine et la méphédronne (Bourne *et al.*, 2015). Il faut noter que le *chemsex* se distingue des formes antérieures d'usage de produits en contexte sexuel chez les HSH dans la mesure où les consommations se font strictement au service des activités sexuelles, prévues pour une longue durée (plusieurs heures à plusieurs jours), et impliquant plusieurs partenaires. Le *chemsex* est très fréquemment associé à des pratiques extrêmes entraînant notamment des lésions favorisant la transmission du VIH, du VHC, et d'autres infections sexuellement transmissibles (IST) comme la syphilis (Tomkins, George and Kliner, 2019). Comparé à l'ensemble des HSH, les HSH vivant avec le VIH pratiquent plus souvent le *chemsex*<sup>4</sup>.

Ces pratiques s'inscrivent par ailleurs dans un contexte de prévention biomédicalisée du VIH (TasP (*Treatment as Prevention*), PreP (Prophylaxie pré-exposition)) qui changent considérablement le rapport au risque. Or si ces techniques limitent la transmission/acquisition du VIH, ce n'est pas le cas des autres IST (dont le VHC<sup>5</sup>) qui sont en augmentation dans cette population. Dans ce contexte, les HSH vivant avec le VIH sont à haut risque d'acquérir au moins une fois le VHC (infection primaire), mais aussi de se réinfecter, en particulier au sein du sous-groupe concentrant et poursuivant des pratiques à risque après guérison de l'infection (Newsum *et al.*, 2020). L'incidence des réinfections a ainsi été estimée à 7,3/100 personnes-années (IC 95%, 6,2-8,6) entre 2002 et 2014 dans une population de HSH vivant avec le VIH en Europe (*NEAT cohort*) (Ingiliz *et al.*, 2017). La poursuite de pratiques à haut risque impliquant des taux de réinfection élevés est ainsi susceptible de poser un défi majeur pour l'élimination du VHC dans cette population. Ce qui suggère l'importance de mettre en œuvre des interventions visant à réduire les comportements à risque.

---

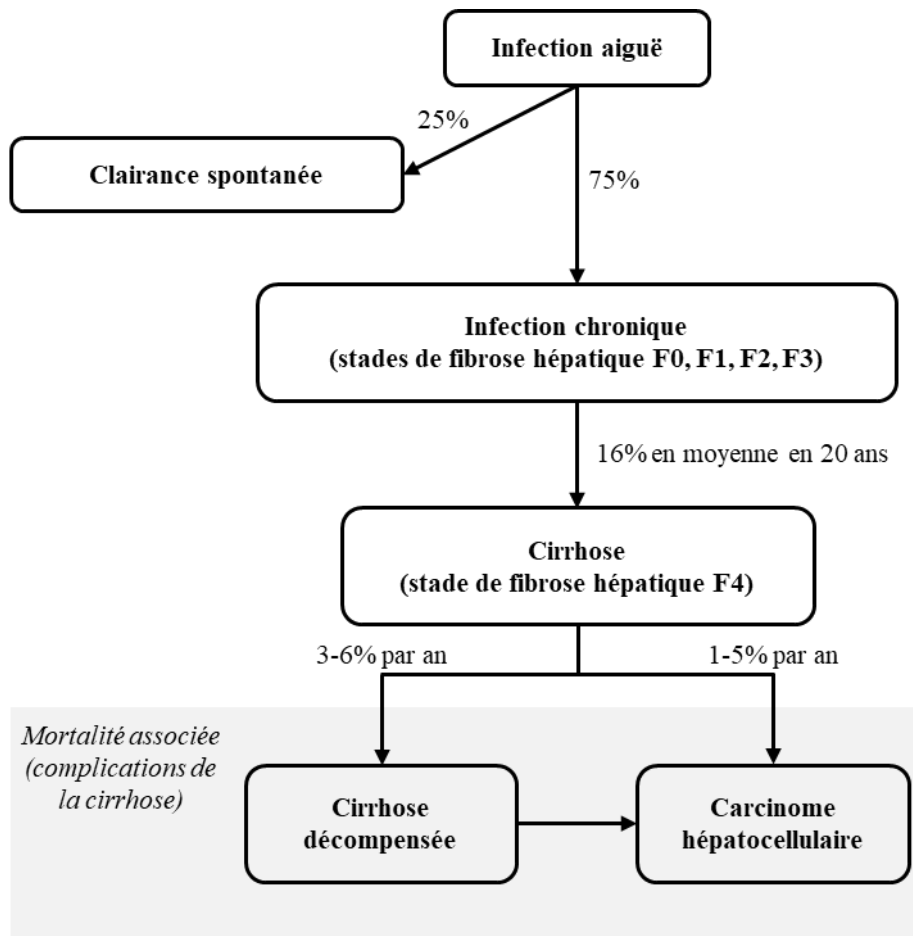
<sup>4</sup> Dans l'enquête PREVAGAY 2015 (données non publiées), la proportion de HSH engagés dans des pratiques de *chemsex* était de 13%, dont 28% parmi ceux vivant avec le VIH et 10% parmi les autres HSH non infectés par le VIH. Notons également que le *chemsex* n'est pas seulement une pratique qui se limite à la population des HSH.

<sup>5</sup> Dans la mesure où le VHC est principalement transmis par voies sexuelles parmi les HSH, il est considéré comme une IST au sein de cette population.

## Histoire naturelle de l'hépatite C : quel rôle de l'infection VIH ?

Le VHC provoque une infection du foie et commence par une phase d'infection aiguë, définie comme la période de six mois suivant la contamination (Blackard *et al.*, 2008). Sachant qu'environ 85% des patients ne présentent pas de symptômes durant la phase aiguë (Maheshwari, Ray and Thuluvath, 2008) – et que les symptômes, s'ils surviennent, sont peu caractéristiques (fatigue, nausées, syndrome grippal...) – celle-ci est difficile à diagnostiquer. Chez les individus mono-infectés VHC, la clairance spontanée du virus durant la phase aiguë survient dans environ 25% des cas (Micallef, Kaldor and Dore, 2006). Dans le cas contraire, l'infection devient chronique (Westbrook and Dusheiko, 2014). L'infection chronique progresse généralement lentement, avec un faible risque d'évolution dans les 10-15 premières années d'infection. Ainsi, la maladie reste longtemps silencieuse, entraînant un retard au dépistage et à la prise en charge. En l'absence de traitement antiviral, elle est source de complications à long terme engageant le pronostic vital (cirrhose, cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire) et conduisant parfois à la nécessité d'une transplantation hépatique. La prévalence estimée de la cirrhose après 20 ans est en moyenne de 16% (Thein *et al.*, 2008a). Une illustration simplifiée de l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C est présentée en **Figure 2**.

**Figure 2. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C**



La clairance spontanée du virus durant la phase aiguë est moins fréquente (environ 15% des cas) parmi les individus co-infectés par le VIH (Thomson *et al.*, 2011). De plus, il a été montré que dans cette population la clairance spontanée de l'hépatite C peut survenir plus de 6 mois après l'infection, voire même plus d'un an après (Ragonnet *et al.*, 2017). La morbidité et la mortalité associées à la maladie hépatique sont plus élevées chez les patients co-infectés (Smith *et al.*, 2014) ; par exemple, l'incidence du carcinome hépatocellulaire est plus élevée que chez les patients mono-infectés par le VHC (Giordano *et al.*, 2004). Une méta-analyse sur huit études a également montré que le risque relatif de décompensation hépatique était six fois plus élevé en cas de co-infection par le VIH (Graham *et al.*, 2001). Plus généralement, la co-infection par le VIH est associée à une progression plus rapide de l'hépatite C chronique, même si les multi-thérapies antirétrovirales utilisées pour le VIH ont un impact globalement positif sur le risque hépatique (Thein *et al.*, 2008b). Néanmoins, les défis supplémentaires dus à la co-infection VIH-VHC incluent la toxicité hépatique liée aux multi-thérapies antirétrovirales utilisées pour le VIH et les interactions médicamenteuses (Taylor, Swan and Matthews, 2013).

## **Progrès thérapeutiques et accès universel : vers l'élimination du VHC ?**

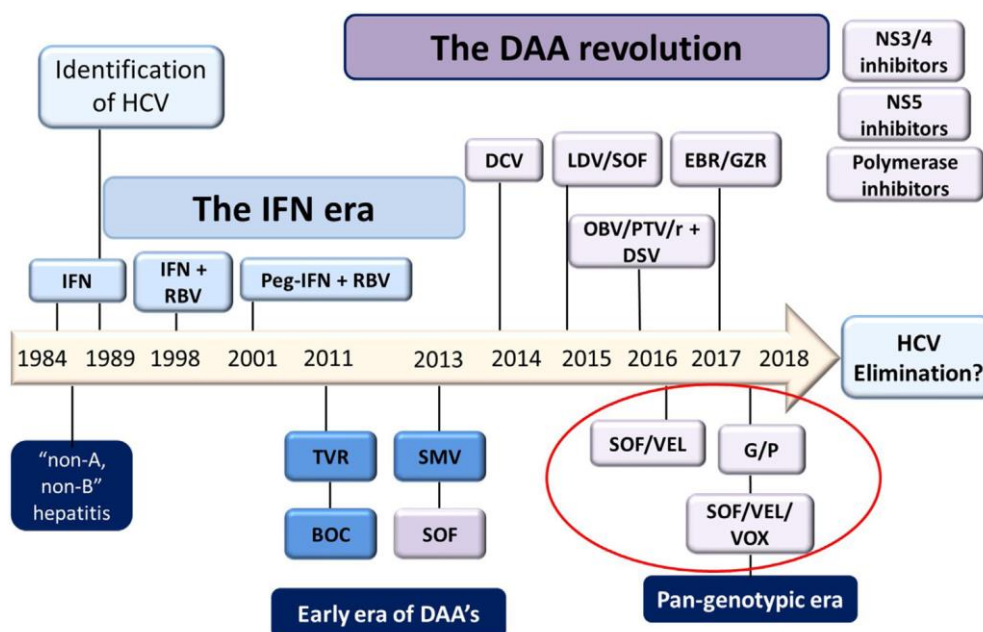
### ***Progrès thérapeutiques***

Les traitements médicamenteux de l'hépatite C ont connu une évolution considérable depuis 30 ans (**figure 3**). Au début des années 1990, il s'agissait d'une monothérapie par injection sous-cutanée d'interféron alpha. Ce traitement était alors très peu efficace, avec un taux de guérison de l'ordre de 6% pour un traitement de 24 semaines. À partir de 1994, avec l'allongement de la durée de traitement à 48 semaines, le taux de guérison était de 20%. Du début des années 2000 à 2010, le traitement de l'hépatite C reposait sur une bithérapie interféron pégylé (Peg-IFN) et ribavirine moyennement efficace (50-80% de guérison virologique selon le génotype). En outre, ces traitements étaient mal tolérés et associés à de nombreux effets indésirables liés à l'interféron (syndrome pseudo-grippal, fatigue, anorexie, diarrhée, rashes cutanés, irritabilité, syndrome dépressif sévère, complications thyroïdiennes, troubles neurocognitifs, immunostimulation de situations préexistantes asymptomatiques – tuberculose, sarcoïdose, dysthyroïdie, diabète, hypoplasie médulaire) ou à la ribavirine (troubles neurocognitifs, éruptions cutanées, prurit, toux, sécheresse cutanéomuqueuse, anémie) (Pawlotsky *et al.*, 2015).

A partir de 2011, les traitements ont consisté en une trithérapie, avec le développement d'antiviraux spécifiques au VHC : les antiviraux à action directe (AAD). Le bocéprévir (Bacon *et al.*, 2011; Poordad *et al.*, 2011) et le télaprévir (Jacobson *et al.*, 2011; Zeuzem *et al.*, 2011), inhibiteurs de protéase de 1<sup>ère</sup> génération (ou « AAD de 1<sup>ère</sup> génération ») étaient ainsi administrés en combinaison avec le Peg-IFN et la ribavirine pendant 24 ou 48 semaines. Cela permettait d'atteindre un gain d'efficacité (taux de guérison de l'ordre de 67-75%) sans toutefois diminuer les effets indésirables (Pawlotsky *et al.*, 2015).

L'évolution thérapeutique majeure a eu lieu à compter de fin 2013, avec le développement et la commercialisation des AAD de 2<sup>nd</sup>e génération (Brouard *et al.*, 2017). C'est le cas du siméprévir et du sofosbuvir, puis du daclatasvir en 2014. Dans un premier temps, ces molécules ont été associées au Peg-IFN et à la ribavirine, permettant d'obtenir une guérison virologique dans 83% à 96% des cas selon le génotype, avec le sofosbuvir par exemple (Lawitz *et al.*, 2013, 2015). Cette évolution s'est ensuite poursuivie avec la commercialisation de plusieurs autres AAD entre 2015 et 2017. Mais surtout, l'association d'AAD de différentes classes entre eux, a permis d'augmenter encore plus l'efficacité (plus de 95% de guérison virologique sur l'ensemble des génotypes), de s'affranchir de l'interféron pégylé et de la ribavirine (et de leurs effets indésirables), de diminuer la durée de traitement (8 à 12 semaines), et d'améliorer l'acceptabilité et l'observance en étant des traitements administrés par voie orale, avec un très bon profil de tolérance. Cela a notamment eu pour effet d'entraîner une simplification des schémas thérapeutiques (AFEF, 2018).

**Figure 3. Histoire et évolution des traitements de l'hépatite C**



Les antiviraux oraux à action directe (AAD) en –prévir sont des inhibiteurs de la protéase NS3/NS4, ceux en –buvir des inhibiteurs de la polymérase NS5B et ceux en –asvir des inhibiteurs du complexe de réplication NS5A. BOC : bocéprévir ; EBR : elbasvir ; DCV : daclatasvir ; DSV : dasabuvir ; G/P : glécaprévir-pribrentasvir ; GZR : grazoprévir ; IFN : interféron ; LDV : lédipasvir ; OBV : ombitasvir ; Peg-IFN : interféron pégylé ; PTV/r : paritaprévir boosté par le ritonavir ; RBV : ribavirine ; SMV : siméprévir ; SOF : sofosbuvir ; TVR : télaprévir ; VEL : velpatasvir ; VOX : voxilaprévir.

Source : Parlati *et al.*, 2020, *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*

De plus, alors que les réponses au traitement du VHC basé sur l'interféron pouvaient être plus faibles chez les patients co-infectés VIH-VHC, l'efficacité et la tolérance des nouveaux AAD oraux sont similaires à celles observées dans la population mono-infectée VHC (Sikavi *et al.*, 2018).

Enfin, la commercialisation des nouveaux AAD a pu modifier les enjeux associés à la morbi-mortalité hépatique chez les personnes co-infectées par le VIH et le VHC. En effet, une étude récente portant sur les patients traités par AAD dans les cohortes ANRS HEPATHER (mono-infectés VHC) et HEPAVIH (co-infectés VIH-VHC) a montré que la mortalité hépatique était similaire entre les deux cohortes, alors que les patients co-infectés VIH-VHC avaient 3 fois plus de risque de décès non lié à la maladie hépatique, et 2 fois plus de risque de mortalité globale (toutes causes) (Chalouni *et al.*, 2021).

### ***Elargissement de l'accès au traitement et simplification de la prise en charge***

Le cadre dans lequel ces traitements ont été mis à disposition a considérablement évolué, d'un accès extrêmement encadré à un accès élargi.

En France, du fait d'un coût financier élevé (par exemple, près de 60 000€ pour un traitement de 12 semaines par Sofosbuvir seul en 2014 (Dessaue, Semenzato and Barthélémy, 2019)), les AAD ont dans un premier temps été réservés aux patients présentant un stade avancé de fibrose hépatique (F2 sévère, F3 ou F4), ou quel que soit le stade de fibrose pour les patients atteints d'une comorbidité (dont la co-infection VIH), cela dès 2014. Ces restrictions ont ensuite été progressivement allégées pour atteindre l'accès universel aux AAD pour toutes les personnes vivant avec le VHC quel que soit le stade de fibrose (annoncé en 2016 par le Ministère de la Santé et effectif en 2017), ce qui a également permis de renégocier la baisse des prix de ces traitements.

Parallèlement, et dans cette même logique d'accès élargi, les conditions de prescription et de délivrance des AAD ont évolué. Initialement, leur prescription ne pouvait être initiée que dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) au sein des services experts de lutte contre les hépatites virales, et leur délivrance était réservée aux pharmacies hospitalières. Les RCP ont ensuite été ouvertes aux services d'hépatologie qui en faisaient la demande, en 2015. A partir de 2016, la tenue des RCP ne concernait plus que les situations complexes (patients en échec d'un premier traitement par AAD, patients ayant une cirrhose grave ou un carcinome hépatocellulaire...). Depuis 2018, les AAD de 2<sup>nd</sup>e génération commercialisés sont disponibles en officines de ville. Enfin, en 2019, la prescription de ces traitements a été élargie aux médecins libéraux (notamment aux médecins généralistes).

Tous ces mesures ont conduit à une montée en charge rapide de ces thérapeutiques depuis 2014 (Dessaue *et al.*, 2019) ainsi qu'à une réduction sensible du délai entre le diagnostic du VHC et l'initiation du traitement (Pol *et al.*, 2021).

## Dépistage et traitement en prévention

Les stratégies de type TasP<sup>6</sup> et *test-and-treat* de l'hépatite C jouent un rôle fondamental dans l'objectif d'élimination. Maintenant que nous avons des traitements très efficaces et bien tolérés, il devient primordial de diagnostiquer les individus infectés par le VHC afin de les traiter avant qu'ils n'atteignent des stades de complication (bénéfice au niveau individuel). En outre, un traitement rapide des personnes infectées peut également avoir un impact important sur la diminution de la transmission du VHC (bénéfice au niveau collectif). Dans ce contexte, le dépistage est un élément central car il constitue la porte d'entrée dans les soins et la prévention. En effet, il s'agit de l'un des premiers éléments constitutifs de la cascade de soins (Brouard *et al.*, 2015, 2020).

En France, la stratégie de dépistage de l'infection par le VHC repose essentiellement depuis le début des années 2000 sur un dépistage ciblé des populations à risque d'infection, dont le taux de prévalence dépasse 2% (ANAES, 2001). Par ailleurs, les premières recommandations officielles de prévention ciblées à destination des HSH datent du dernier plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012 (Ministère de la Santé et des Sports, 2009). Cette stratégie a été étendue en 2014 dans le rapport de l'ANRS et de l'AFEF, coordonné par le Pr Dhumeaux (Dhumeaux, 2014). Ce rapport préconisait la poursuite du dépistage ciblé en fonction des facteurs de risque, mais aussi la mise en place d'un dépistage associant VHC, VHB et VIH, et envisageait de traiter les patients co-infectés VIH-VHC pour leur infection VHC dès la phase d'infection aiguë.

Les preuves concernant la fréquence optimale du dépistage du VHC dans les populations à risque sont toutefois limitées. En France, un dépistage systématique du VHC est recommandé au moins tous les 6 mois chez les HSH vivant avec le VIH (AFEF, 2017; Morlat, 2017). Il est par ailleurs de plus en plus question d'intensifier ce dépistage tous les 3 mois pour les sous-populations engagées dans des pratiques à haut risque d'infection (Morlat, 2018).

Les stratégies de TasP, basées sur un dépistage régulier, constituent dorénavant des interventions sérieusement considérées pour contribuer à l'objectif de micro-élimination du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH (Rockstroh and Boesecke, 2020; NEAT, 2020). C'est une population unique pour apprécier les objectifs d'élimination du VHC : la prévalence des infections actives est relativement élevée, et ils sont majoritairement proches du soin puisque suivis pour leur infection VIH. Toutefois, l'une des principales difficultés pour atteindre la micro-élimination repose sur l'engagement d'une partie des HSH vivant avec le VIH dans des pratiques sexuelles à haut risque d'infection et, en particulier, de réinfection. Il sera ainsi probablement indispensable d'ajouter des mesures comportementales de prévention, en plus d'un dépistage régulier et d'un traitement immédiat, pour atteindre cet objectif.

---

<sup>6</sup> Appliqué au VHC, nous pourrions également parler de CasP (*Cure as Prevention*) plutôt que de TasP (*Treatment as Prevention*) (Clement *et al.*, 2018). En effet, alors que dans le cas du VIH l'objectif du traitement est le contrôle virologique, il s'agit de la guérison virologique totale dans le cas du VHC.

# Objectifs

---

L'efficacité des nouveaux AAD est telle que leur utilisation est fortement envisagée pour éliminer le VHC. Or le succès de stratégies de traitement en prévention (TasP) dépend grandement de l'engagement rapide des individus dans les soins, et donc du dépistage. Par ailleurs, l'épidémie de VHC parmi les HSH vivant avec le VIH est considérablement due à l'engagement de certains HSH dans des pratiques sexuelles à haut risque de transmission/acquisition du VHC, comme le *chemsex*. La réduction des risques constitue donc un levier tout aussi important pour l'objectif d'élimination du VHC. Enfin, puisqu'il existe différentes alternatives qui permettraient potentiellement d'atteindre cet objectif, il convient d'orienter la décision publique vers celles entraînant le plus grand bénéfice collectif dans un système soumis à une contrainte de rareté des ressources. C'est ainsi, en mettant en relation toutes les alternatives pertinentes envisagées (selon leurs coûts et leurs effets), que la recherche d'efficacité permet d'optimiser l'allocation des ressources et d'obtenir les meilleurs résultats en termes de santé publique sous cette contrainte (outil d'aide à la décision).

L'objectif principal de ce travail de thèse est d'évaluer l'impact de stratégies visant à augmenter la fréquence de dépistage du VHC et réduire les pratiques à risque de transmission, sur l'épidémie de VHC parmi les HSH vivant avec le VIH en France, en termes d'efficacité et de coût-efficacité. À cet effet, la méthode principale utilisée est une modélisation mathématique de la transmission du VHC au sein de cette population.

Ce travail s'inscrit dans la continuité d'études de modélisation publiées récemment visant à évaluer l'impact d'interventions sur des épidémies de VHC dans des populations de HSH vivant avec le VIH. La **première partie** de ce document vise à réaliser un état de l'art de la littérature sur le sujet et placer notre travail au sein de ce corpus d'études.

Ce projet s'articule autour de 3 axes ayant pour objectif d'estimer dans quelles conditions pourrait se faire l'élimination du VHC au sein de la population des HSH vivant avec le VIH en France.

Il a été nécessaire, dans un premier temps, de caractériser la dynamique épidémique du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH en France dans le contexte actuel. Pour cela, nous avons mené une étude dont l'objectif était d'estimer l'incidence primaire du VHC au sein de cette population dans la période post AAD (à partir de 2014) en utilisant les données de la cohorte hospitalière FHDH (*French Hospital Database on HIV*) représentative de la population infectée par le VIH et liée aux soins en France. Cette analyse a fait l'objet d'un article accepté dans *Eurosurveillance* et est présentée dans la **deuxième partie**.

Ces estimations ont ensuite notamment servi à calibrer le modèle compartimental dynamique, qui a été utilisé pour évaluer l'impact de différentes stratégies sur l'incidence et la prévalence du VHC à l'horizon 2030. Nous avons évalué l'impact de stratégies visant à augmenter la fréquence de dépistage du VHC et de stratégies de réduction des risques, comparé à une référence : les pratiques actuelles. Cette évaluation, publiée dans *Gut* est présentée dans la **troisième partie**.

Enfin, ce modèle a été modifié et adapté pour identifier les stratégies les plus efficaces en intégrant notamment les coûts associés aux différentes interventions. Les résultats de l'analyse coût-efficacité, encore préliminaires, sont présentés en **quatrième partie**.



# **Première partie : État de l’art des études de modélisation et de coût-efficacité sur des épidémies de VHC parmi les HSH vivant avec le VIH**

---

## **Préambule**

La mise en place d’études épidémiologiques et d’essais cliniques pour évaluer l’impact de différentes interventions (réduction des risques, dépistage, traitement) se heurte à des problèmes de faisabilité et de coûts. En effet, puisque l’hépatite C chronique est une maladie dont les effets sur la santé se manifestent sur le long terme, mesurer l’impact d’interventions sur la santé des individus ne peut pas se faire en un temps raisonnable. L’évaluation de l’impact d’une intervention au niveau collectif sur la transmission de la maladie (comme une stratégie de type TasP par exemple) nécessiterait un suivi à la fois des individus touchés par l’intervention et des individus auxquels ils sont susceptibles de transmettre la maladie.

De ce fait, la modélisation mathématique est une alternative intéressante permettant d’évaluer rapidement et pour un coût modeste l’impact d’interventions de santé publique ; notamment, dans notre cas, sur la santé et la transmission du VHC chez les HSH vivant avec le VIH (et en conséquence estimer quelles conditions permettraient d’atteindre la micro-élimination du VHC dans cette population).

Par ailleurs, si les nouveaux AAD ont suscité un optimisme considérable, leur coût élevé reste un frein majeur à l’élimination du VHC, sachant que cela nécessiterait potentiellement une augmentation substantielle de leur utilisation. En conséquence, ces traitements ont dans un premier temps été priorisés pour les patients dans les stades de la maladie les plus avancés (cela dans la plupart des pays). Dans cette logique, et pour guider les décisions quant à l’allocation des ressources, les études de modélisation peuvent être combinées avec des analyses économiques permettant à la fois d’intégrer les coûts et les bénéfices de stratégies de santé (Drummond, 1997). Ces études fournissent l’opportunité unique de pouvoir estimer l’efficacité et le coût-efficacité d’interventions de santé, comme cela a notamment été fait en France en population générale (Deuffic-Burban *et al.*, 2017, 2018) ou chez les UDI (Cousien *et al.*, 2016, 2018).

Nous commençons dans cette partie par donner quelques éléments de définition sur les modèles mathématiques en maladies infectieuses ainsi que les analyses coût-efficacité. Nous proposons ensuite une revue des études de modélisation publiées portant sur des épidémies de VHC dans des populations de HSH vivant avec le VIH dans différents pays (efficacité et/ou coût-efficacité). Enfin, nous situons ce travail de thèse parmi ce corpus d’études.

## Généralités sur les modèles en maladies infectieuses

Nous pouvons globalement recenser deux approches distinctes pour estimer l'impact au niveau populationnel de stratégies de santé : 1/ les modèles dits « statiques » ; 2/ les modèles « dynamiques ».

Les modèles statiques n'intègrent pas la transmission de la maladie au sein de la population : l'incidence de l'infection ne dépend pas de la prévalence de celle-ci dans la population, mais est fixée à une valeur prédéterminée. Ces modèles, aussi appelés « modèles de poids de la maladie » (pour *burden of disease models*) ou « modèles multi-états », incorporent la progression de la maladie et permettent ainsi efficacement d'évaluer les niveaux qui pourraient être atteints en termes de morbidité et de mortalité. A ce titre, les modèles les plus fréquemment utilisés pour l'évaluation médico-économique (voir partie suivante) sont surtout les arbres de décision (adaptés lorsque le nombre d'événements et la durée de la maladie sont connus) et les modèles de Markov (mieux adaptés pour simuler des événements qui peuvent se reproduire sans connaissance du nombre de répétitions, notamment lorsque les individus peuvent rester plusieurs cycles dans un même état de santé) (Brennan, Chick and Davies, 2006). Ces modèles sont basés sur une approche populationnelle, dans le sens où ils suivent des cohortes d'individus. Il existe également des modèles statiques individu-centrés (ou micro-simulations), qui permettent notamment de combler certaines limites des modèles de Markov<sup>7</sup>. Ces modèles simulent des trajectoires individuelles pour chaque membre de la population analysée. Néanmoins, puisque ces modèles n'incorporent pas la transmission de la maladie de façon dynamique, ils sont limités pour estimer l'impact de stratégies de TasP en termes de réduction des nouvelles infections (incidence).

Les modèles dynamiques relient l'incidence de l'infection à la prévalence de celle-ci dans la population. Ils sont donc particulièrement bien adaptés à l'évaluation d'interventions comme le Tasp. Les premiers modèles dynamiques décrits dans la littérature sont souvent désignés sous l'appellation de « modèles compartimentaux ». La construction d'un tel modèle repose sur deux points : 1/ la définition des différents états possibles pour les individus composant la population (compartiments) ; 2/ la définition des règles de transitions entre ces différents états. L'un des modèles historiques est celui de McKendrick publié en 1927 (Kermack and McKendrick, 1927). Il s'agit du modèle SIR (Susceptible-Infectieux-Remis, ou *Susceptible-Infectious-Recovered*), qui propose de modéliser par un système d'équations différentielles ordinaires une épidémie en population close. Une représentation de ce modèle est donnée par la **Figure 4**.

---

<sup>7</sup> Limites parmi lesquelles nous pouvons notamment citer le caractère « sans mémoire » des modèles de Markov (les probabilités de transition d'un état à l'autre ne dépendant que l'état de départ sans considération des états antérieurs et donc sans prise en compte de « l'histoire » des patients) ; ou le fait également qu'ils ne tiennent pas compte que la transition d'un état vers un autre peut dépendre de l'ancienneté des patients dans l'état de départ ; ou, enfin, la difficulté à gérer les « risques compétitifs ».

**Figure 4. Modèle SIR de Kermack et McKendrick**



Les individus sains (susceptibles) sont infectés au taux  $\beta I(t)$ , avec  $\beta$  le taux de contact avec un individu infectieux transmettant l'infection et  $I(t)$  le nombre d'individus infectés (ou plus précisément infectieux) dans la population au temps courant  $t$ . Les individus infectieux guérissent à un taux  $\gamma$ .

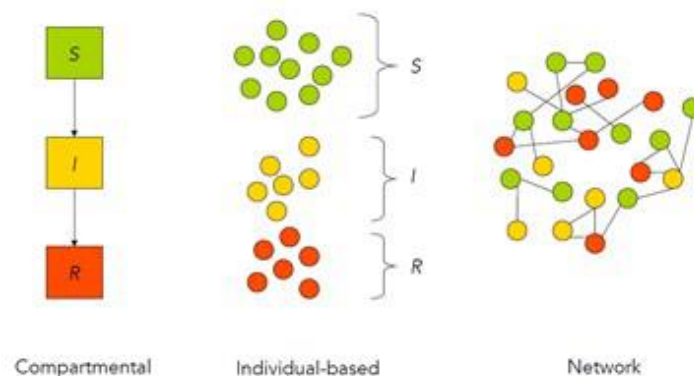
Dans ce modèle SIR initial, les individus sont caractérisés uniquement par le compartiment auquel ils appartiennent, et tous les individus présents dans un compartiment donné sont donc considérés comme une population totalement homogène. Dans la réalité, de nombreux facteurs peuvent influencer sur la transmission ou la progression de la maladie : âges, groupes à risque, etc. Afin de pallier à cette limite, le modèle peut être complexifié pour décrire au mieux tous les états observables de l'histoire naturelle d'une maladie et, plus globalement, tous les états pertinents à la question de recherche posée (et aux interventions explorées). Chaque compartiment peut également être subdivisé en sous-groupes de population suivant certaines caractéristiques permettant ainsi de faire varier les taux de transition en fonction de celles-ci. Il est toutefois important de noter que ces solutions sont limitées : stratifier la population en fonction de plusieurs caractéristiques fait rapidement augmenter le nombre de compartiments et peut alourdir considérablement le modèle et le temps de calcul. En outre, plus un modèle est complexe et plus il nécessite de paramètres, ce qui est susceptible de générer une incertitude importante. La structure du modèle doit donc être suffisamment complète pour intégrer les éléments importants de la problématique étudiée, mais sans être trop complexe pour ne pas avoir une incertitude trop importante ou nuire à sa compréhension.

De la même façon que pour les modèles statiques, des développements méthodologiques ont été apportés depuis l'introduction des modèles compartimentaux, pour pallier aux limites de l'approche déterministe et/ou populationnelle de ces modèles : des modèles dynamiques basés sur une approche stochastique (utilisant des distributions de probabilité comme règles de transition, pour prendre en compte l'aléa sur les délais de transition d'un état à l'autre du modèle<sup>8</sup>), et/ou individu-centrés (simulation des trajectoires individuelles, plus précises, par l'individualisation des règles de transition), parfois associés à l'intégration de réseaux de contact. En particulier, et à condition d'avoir des données suffisantes, les modèles individus-centrés permettent d'inclure plus facilement de l'hétérogénéité dans le modèle. Une représentation graphique de différents types de modèles dynamiques est donnée en **Figure 5**.

---

<sup>8</sup> En particulier lorsque les résultats d'une intervention sont faibles et variables au cours du temps, par exemple, et que la taille de la population simulée est faible.

**Figure 5. Représentation schématique d'un modèle compartimental, individu-centré ou reposant sur un réseau de contact**



Cette figure représente schématiquement la différence entre un modèle compartimental (à gauche), un modèle individu-centré (au milieu) et, à droite, un réseau composé de 23 nœuds (individus) étiquetés en 3 catégories : les individus susceptibles d'être infectés (S), infectieux (I), rétablis (R)

## Analyse coût-efficacité

Confronter coûts et résultats est l'élément déterminant de n'importe quel choix (Launois, 2004). Les choix quant à l'acquisition d'un bien ou d'un service se font ainsi le plus souvent dans des situations sous contrainte (budgétaire notamment). Suivant cette logique, les stratégies et interventions de santé publique font peser un coût sur les dépenses publiques. En situation de rareté (ressources limitées), faire le maximum pour un malade revient à priver les autres patients des moyens qui lui ont été consacrés (ces virtualités sacrifiées définissent ce que l'on appelle le coût d'opportunité). Ainsi, le décideur doit être à même de savoir ce qu'il obtient en consacrant à un programme des ressources supplémentaires.

Les analyses coût-efficacité ont pour objet la recherche d'efficacité : elles mettent en relation les coûts et les effets de différentes interventions de façon à déterminer quelles sont les allocations les plus efficaces (Brousselle *et al.*, 2011). A noter que le concept d'efficacité n'a de sens que par comparaison : l'évaluation médico-économique implique toujours une analyse comparative des différentes interventions possibles afin de trouver celles permettant de maximiser le gain de santé au niveau collectif, sous contrainte budgétaire. En d'autres termes il s'agit d'évaluer, pour chaque intervention potentielle, les gains de santé associés à chaque euro dépensé (et choisir, en conséquence, celle permettant de maximiser ce gain par euro dépensé).

Dans le cadre d'une problématique de santé publique, plusieurs indicateurs d'efficacité peuvent être définis (nombre de décès, nombre d'infections évités, etc.). Plus classiquement, on utilise le nombre d'années de vie gagnées dans la population d'étude et, dans le cadre d'une analyse de type coût-utilité, le nombre d'années de vie ajustées sur la qualité (ou QALYs pour *Quality-Adjusted Life-Years*) (Weinstein, Torrance and McGuire, 2009).

Une fois les coûts et les résultats mesurés, la comparaison de stratégies se fait ici sur la base du coût marginal (ou coût supplémentaire) par année de vie (ou QALY) gagné(e) d'une stratégie par rapport à l'autre, qu'on appelle le ratio coût-efficacité incrémental (ou ICER pour *Cost-Effectiveness Ratio*) :

$$\text{ICER} = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{(\text{coût de B} - \text{coût de A})}{(\text{efficacité de B} - \text{efficacité de A})}$$

Avec  $\Delta C$  la différence de coût entre les deux stratégies, A et B, et  $\Delta E$  la différence d'efficacité associée. Ce calcul aide à décider si la valeur additionnelle de l'intervention vaut la peine qu'on la finance. La question sous-jacente est alors d'apprécier un coût par année de vie (ou QALY) sauvé(e) supplémentaire et de déterminer si ce coût correspond à une option coût-efficace ou non. Il s'agit en d'autres termes de définir les critères d'acceptabilité, soit la somme maximale que le décideur est disposé à payer par unité supplémentaire d'efficacité gagnée. Pour cela, il est commun d'utiliser une valeur seuil (disposition à payer) en dessous de laquelle l'intervention est considérée comme coût-efficace, et au-dessus de laquelle elle ne l'est plus. En France, aucune valeur seuil n'est établie (Haute Autorité de Santé, 2020). Une alternative parfois utilisée est de considérer un seuil lié au Produit Intérieur Brut (PIB) par habitant du pays : une intervention serait considérée comme très coût-efficace si l'ICER est inférieur au PIB par habitant, comme coût-efficace s'il est compris entre une et trois fois le PIB par habitant, et comme non coût-efficace au-delà. En France, le PIB par habitant est d'environ 33 270€ (Eurostat, 2019). Cette alternative a été proposée en 2003, dans le cadre d'une étude coût-efficacité réalisée par des auteurs affiliés à l'OMS (Murray *et al.*, 2003). Cette façon de procéder pour apprécier l'efficacité des stratégies manque néanmoins de fondements explicites et est ainsi remise en question (Bertram *et al.*, 2016). En particulier, un seuil de trois fois le PIB peut être considéré comme trop élevé. Des alternatives plus réalistes pourraient par exemple se fonder sur une fourchette de valeurs (ordre de grandeur), ou sur des prises de décision antérieures (pour apprécier une disposition à payer vraisemblablement acceptable pour le décideur).

Il est à noter que l'efficacité ne présume rien quant à la capacité à payer d'un agent payeur. Ainsi, une stratégie coût-efficace ne signifie pas qu'elle est peu chère (des innovations jugées efficaces en théorie peuvent être difficiles à financer en pratique). A ce titre, et de façon complémentaire à l'analyse coût-efficacité, l'analyse d'impact budgétaire vise à répondre à la question de l'accessibilité financière d'une stratégie, en mesurant à moyen terme l'impact financier (conséquences budgétaires pour un agent payeur) de sa mise en œuvre (Haute Autorité de Santé, 2016). Au décideur de savoir ensuite s'il a les moyens de passer de la stratégie A à la stratégie B.

## **Revue des études de modélisation publiées sur des épidémies de VHC parmi les HSH vivant avec le VIH**

L'objectif de cette partie est de réaliser une revue des études de modélisation publiées portant sur des épidémies de VHC dans des populations de HSH vivant avec le VIH. Pour cela, nous avons sélectionné les études de modélisation (modèles dynamiques ou statiques, efficacité et/ou coût-efficacité) s'intéressant aux de HSH vivant avec le VIH (exclusivement ou non, tant qu'elles cherchent à simuler la transmission du VHC et/ou évaluer l'impact de stratégies sur des épidémies de VHC dans cette population). Le but de cette revue est de présenter les différentes approches utilisées, les objectifs, les principaux résultats (pour les études évaluant des interventions de santé), ainsi que discuter de leurs forces et limites.

### ***Description générale et objectifs des modèles identifiés***

La recherche bibliographique a permis d'identifier quinze études (décrites dans le **Tableau 1**)<sup>9</sup>. La grande majorité (11/15) sont des modélisations dynamiques. D'un point de vue méthodologique, la totalité des modèles dynamiques sont compartimentaux et basés sur des systèmes d'équations différentielles déterministes, sauf une étude en Australie reposant sur un modèle individu-centré (Scott *et al.*, 2018). Parmi les études basées sur des modèles statiques (4/15), deux sont des modèles de Markov (Krauth *et al.*, 2019; Opstaele *et al.*, 2019) et deux sont des micro-simulations (modèles individu-centrés) (Linas *et al.*, 2012; Zahnd *et al.*, 2016).

Il est par ailleurs intéressant de noter que toutes les études identifiées se sont exclusivement concentrées sur des contextes en Europe de l'Ouest (Allemagne, Belgique, France, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suisse), en Australie ou aux Etats-Unis ; et qu'aucune étude n'a exploré cela dans les pays à ressources limitées (probablement en partie à cause du manque de données épidémiologiques disponibles).

Si la première étude identifiée, publiée en 2012 (Linas *et al.*, 2012), portait sur le coût-efficacité de stratégies de suivi et dépistage du VHC avec un modèle statique, un nombre croissant de modélisations explorent, depuis 2016, l'impact d'interventions au niveau collectif sur la transmission du VHC. Ces études (10/15) visent à estimer quels niveaux d'interventions (réduction des risques, dépistage, traitement) pourraient permettre d'atteindre la micro-élimination du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH (ou *a minima* réduire l'incidence et/ou la prévalence). A ce titre, l'étude de Martin *et al.* au Royaume-Uni (Martin *et al.*, 2016) présente le premier modèle dynamique de transmission du VHC dans une population de HSH vivant avec le VIH (dont l'objectif était d'évaluer l'impact des traitements AAD et de leur montée en charge sur l'incidence et la prévalence).

---

<sup>9</sup> Deux autres études incluaient notamment des sous-groupes de HSH vivant avec le VIH dans leurs analyses, mais elles ne présentaient pas de stratégies ou d'*outcomes* sur cette population (Moreno *et al.*, 2017; Skaathun *et al.*, 2020).

En outre, une étude s'est exclusivement intéressée à évaluer l'impact au niveau individuel (en termes de morbi-mortalité) de l'initiation du traitement à différents stades de la fibrose hépatique (Zahnd *et al.*, 2016). *A contrario*, une étude basée sur un modèle dynamique de transmission du VHC parmi l'ensemble des HSH au Royaume-Uni avait pour objectif principal d'explorer les facteurs pouvant expliquer la dynamique de transmission du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH en cherchant à estimer si celle-ci est principalement portée par des facteurs biologiques (liés à l'infection VIH) ou des facteurs comportementaux (comportements à risque) (MacGregor *et al.*, 2017).

Nous avons identifié cinq études de coût-efficacité. Trois études évaluant le coût-efficacité de stratégies de dépistage en Allemagne (Krauth *et al.*, 2019), en Belgique (Opstaele *et al.*, 2019) et aux Etats-Unis (Linac *et al.*, 2012) ont des retombées relativement limitées en termes d'impact au niveau collectif puisqu'elles n'intègrent pas la transmission du VHC de façon dynamique. Les deux études coût-efficacité restantes sont basées sur un modèle dynamique de transmission du VHC chez les HSH vivant avec le VIH aux Pays-Bas (Popping, Hulleger, *et al.*, 2019; Popping, Nichols, *et al.*, 2019).

### ***Résultats principaux : stratégies de traitement (TasP)***

La grande majorité des études de modélisation identifiées dans cette revue portait sur l'évaluation de l'impact d'interventions de traitement sur la transmission du VHC (TasP).

Chronologiquement, les deux premières études publiées modélisant la transmission du VHC parmi des HSH vivant avec le VIH (Martin *et al.*, 2016; Salazar-Vizcaya *et al.*, 2016) visaient à évaluer à la fois : 1/ l'impact de l'utilisation des AAD de 2<sup>nd</sup>e génération comparé aux thérapies avec interféron/ribavirine (taux de RVS plus élevé) ; 2/ une hausse du taux de traitement (montée en charge). Au Royaume-Uni, une hausse du taux de traitement par AAD (de 46% à 80% traités dans l'année suivant le diagnostic pour les infections nouvellement diagnostiquées, et de 7% par an à 20% par an ensuite) permettrait de réduire l'incidence de plus de 56% d'ici 2025 (Martin *et al.*, 2016). Le modèle de Salazar-Vizcaya *et al.* (Salazar-Vizcaya *et al.*, 2016), principalement paramétré sur les données de la cohorte Suisse SHCS, projette que les interventions de traitement seraient efficaces si les pratiques à haut risque se stabilisent (taille constante du groupe à haut risque). Dans ce contexte, une hausse du taux de traitement par AAD (de 22% par an à 100% par an<sup>10</sup>) permettrait de réduire l'incidence de 77% (de 2,2/100 personnes-années en 2015 à 0,5/100 personnes-années en 2030). Par ailleurs, les auteurs montrent que la montée en charge des traitements seule (sans AAD : taux de RVS de 53%) serait plus efficace que la seule utilisation des AAD (taux de RVS de 90%, sans montée en charge) pour réduire l'incidence et la prévalence.

---

<sup>10</sup> Dans leur modèle, cela se traduit par le fait que le délai entre l'infection et l'initiation du traitement est réduite à 1 an. Contrairement à Martin *et al.* (Martin *et al.*, 2016), le modèle de Salazar-Vizcaya *et al.* (Salazar-Vizcaya *et al.*, 2016) n'incorpore pas de compartiment spécifique lié à la connaissance du statut VHC (diagnostiqué vs. non diagnostiqué) : les individus dans le compartiment « infecté » progressent directement vers un compartiment « sous traitement ».

D'autres modèles dynamiques publiées entre 2017 et 2020 se sont intéressées à l'impact de stratégies de TasP dans des situations de disponibilité des AAD (hausse du taux de traitement, et taux de RVS inchangés). En France, le modèle de Virlogeux et al. (Virlogeux *et al.*, 2017), principalement paramétré sur des données de la cohorte Dat'AIDS, projette que les pratiques actuelles (couverture du traitement de 30% par an, observé en 2015) pourraient déjà permettre d'obtenir des réductions considérables de la prévalence du VHC à 10 ans (2016-2026) chez l'ensemble des personnes vivant avec le VIH en France. C'est le cas dans tous les sous-groupes considérés, à l'exception des HSH engagés dans des pratiques à haut risque, parmi lesquels une réduction de la prévalence ne serait possible que par une hausse du taux de couverture (50%, 70%, ou 90%). Un modèle portant sur les HSH vivant avec le VIH à Berlin (Martin *et al.*, 2019) a montré qu'une hausse du taux de traitement (de 80% traités dans les 6 mois suivant le diagnostic à 100% traités dans les 3 mois suivant le diagnostic) permettrait de réduire l'incidence de 61% entre 2015 et 2030. Enfin, deux études portent sur la montée en charge des traitements parmi les HSH vivant avec le VIH en Australie. D'une part, le modèle individu-centré de Scott et al. (Scott *et al.*, 2018), paramétré sur des données de surveillance dans l'Etat de Victoria, estime qu'une réduction de 80% de la prévalence du VHC pourrait être atteinte en un peu plus de 2 ans (122 semaines) et en initiant 523 traitements, si le temps moyen entre diagnostic et traitement est de 6 mois. L'objectif serait même atteint en moins de 2 ans si le délai entre diagnostic et traitement est à réduit à 3 mois environ. D'autre part, une étude portant sur l'ensemble des HSH vivant avec le VIH en Australie et simulant différentes évolutions du taux de traitement (baisse, stabilité, hausse) à partir d'un taux observé en 2016 de 65% (Boettiger *et al.*, 2020) montre que l'objectif d'élimination (qu'ils définissent comme une réduction de 80% de l'incidence entre 2016 et 2025) serait atteint si le taux de traitement reste supérieur à 40% par an et que la proportion d'individus engagés dans des pratiques à haut risque reste stable. Un taux de traitement stable à 65% par an permettrait de réduire l'incidence de 85%.

Deux études se sont spécifiquement intéressées à évaluer des stratégies d'initiation du traitement par AAD à différents stades de la maladie<sup>11</sup>. Un modèle individu-centré de progression de la maladie et de la mortalité, basé sur les données de la cohorte Suisse SHCS, a comparé l'effet d'un traitement initié à chaque stade de la fibrose hépatique parmi les HSH vivant avec le VIH (Zahnd *et al.*, 2016). Le pourcentage d'individus mourant de complications du VHC est de 2% si le traitement est initié aux stades F0 ou F1 ; et il augmente à 3%, 7% et 22% si le traitement est retardé aux stades F2, F3 ou F4, respectivement. Un autre modèle s'est intéressé à évaluer l'impact de stratégies visant à initier un traitement par AAD (à partir de 2015) le plus rapidement possible après le diagnostic, parmi les HSH vivant avec le VIH aux Pays-Bas (Popping, Hullegee, *et al.*, 2019). Un traitement retardé au stade F2

---

<sup>11</sup> Ces stratégies sont, fondamentalement, très similaires à celles évaluant une hausse des taux de traitement, en cela qu'elles consistent toutes à réduire le délai entre infection et/ou diagnostic et initiation du traitement. La différence tient ici dans la façon dont sont présentés les objectifs de l'étude (c'est-à-dire initier le traitement à des stades spécifiques de la maladie) et, surtout, que ces deux études (Zahnd *et al.*, 2016; Popping, Hullegee, *et al.*, 2019) incluent un modèle de progression de la maladie (infection aiguë, stades de fibrose, complications de la cirrhose).



(que les auteurs définissent comme les pratiques alors actuelles) projette une prévalence du VHC à la hausse d'ici 2035, avec une incidence stable (autour de 1,2-1,4/100 personnes-années). Un traitement immédiat, dès la phase d'infection aiguë, permettrait de réduire l'incidence et la prévalence à des niveaux très bas (0,2/100 personnes-années et 0,5%, respectivement). En outre, l'analyse coût-efficacité associée montre qu'initier le traitement dès la phase d'infection aiguë serait *cost-saving*, en comparaison au traitement retardé au stade F2.

### ***Résultats principaux : stratégies de dépistage***

Les études identifiées visant à évaluer l'impact de stratégies de dépistage du VHC peuvent être classées en deux sous-catégories : 1/ stratégies de dépistage généralisé du VHC (le plus souvent réalisé une année donnée) ; 2/ stratégies de suivi et dépistage du VHC en routine (intégré dans le suivi lié aux soins VIH). Dans cette partie, nous nous concentrerons seulement sur la présentation des résultats des études visant à intensifier la fréquence de suivi et de dépistage du VHC en routine.

Le premier modèle publié, sur une population de HSH vivant avec le VIH aux Etats-Unis (Linac *et al.*, 2012), montre qu'un suivi des fonctions hépatiques (ALAT) tous les 6 mois associé à un dépistage sérologique annuel est potentiellement coût-efficace comparé à une stratégie de référence basée sur un dépistage en fonction des symptômes (pour un seuil coût-efficacité retenu de 100 000\$/QALY). Il est également intéressant de noter que toutes les stratégies visant à intensifier le dépistage avec des tests PCR (tous les 12, 6 ou 3 mois) ont un ICER supérieur au seuil défini ou sont dominées.

Un modèle de transmission parmi les HSH vivant avec le VIH aux Pays-Bas visait à évaluer l'impact en termes d'efficacité et de coût-efficacité de différentes combinaisons de suivi et de dépistage du VHC intensifié et/ou simplifié avec un traitement immédiat, en comparaison aux recommandations actuelles de l'EACS (*European AIDS Clinical Society*), à savoir un test sérologique annuel, suivi des ALAT tous les 6 mois<sup>12</sup> (Popping, Nichols, *et al.*, 2019). Plusieurs types de suivi et dépistage du VHC (ALAT, tests PCR, tests antigéniques) et de fréquence (tous les 6, 3, ou 1 mois) sont évaluées. En particulier, les auteurs explorent des stratégies simplifiées : dépistage reposant sur un test unique (PCR ou antigénique) plutôt que multiples (suivi des ALAT + test sérologique + tests PCR de confirmation). Les recommandations actuelles projettent une incidence à 1,1/100 personnes-années et une prévalence à 0,24% après 20 ans, et l'impact épidémiologique d'un dépistage intensifié est limité (réduction de l'incidence et de la prévalence de maximum 27% et 33%, respectivement). L'analyse coût-efficacité montre qu'un dépistage intensifié et simplifié (tests antigéniques tous les 6 mois) ciblé sur la population à haut risque (individus précédemment infectés, et susceptibles à une réinfection dans le modèle) est *cost-saving* comparé à la stratégie de référence. Toutes les autres stratégies sont dominées ou non coût-

---

<sup>12</sup> Ainsi qu'un suivi par tests PCR lors de la présence de facteurs de risque spécifiques, et par tests PCR de confirmation lorsque l'on observe une élévation non expliquée des ALAT et/ou une sérologie positive.

efficaces (notamment parce que les tests PCR sont aussi sensibles et spécifiques que les tests antigéniques mais plus chers).

Enfin, Macgregor et al. ont évalué l'impact de stratégies de dépistage intensifié (combinées à un traitement rapide) sur l'incidence du VHC parmi l'ensemble des HSH au Royaume-Uni entre 2018 et 2030 (Macgregor *et al.*, 2020). Les auteurs montrent que l'élimination du VHC parmi l'ensemble des HSH ne pourra se faire qu'en intensifiant le dépistage à la fois parmi les HSH vivant avec le VIH et les HSH non infectés par le VIH : un dépistage tous les 3 mois des HSH vivant avec le VIH seulement réduirait l'incidence de 57% ; une fréquence de dépistage tous les 6 mois des HSH sous PrEP seulement la réduirait de 70% ; enfin, dépister tous les 6 mois les HSH vivant avec le VIH ainsi que les HSH sous PrEP réduirait l'incidence de 79%.

### ***Résultats principaux : réduction des pratiques à risque***

Tous les modèles dynamiques identifiés prennent en compte le fait qu'une partie des HSH est engagée dans des pratiques à haut risque. Pour les modèles compartimentaux, cela consiste à stratifier la population en plusieurs groupes à risque ; très majoritairement deux (haut risque et faible risque), même si certaines études distinguent quatre groupes à risque distincts (Popping, Hulleger, *et al.*, 2019; Popping, Nichols, *et al.*, 2019; Boettiger *et al.*, 2020).

Certains modèles ont cherché à quantifier l'impact éventuel d'une réduction des risques. Néanmoins, du fait de la complexité de la problématique et du manque de données disponibles, aucune intervention spécifique de réduction des risques n'a été modélisée. Globalement, la réduction des risques a été modélisée soit par une réduction du sur-risque d'infection des HSH du groupe à haut risque (Martin *et al.*, 2016, 2019), soit par une diminution du nombre de HSH dans le groupe à haut risque (Salazar-Vizcaya *et al.*, 2016, 2018). Malgré l'aspect purement théorique de ces stratégies de réduction des risques, ces études montrent qu'il s'agit potentiellement de stratégies hautement efficaces pour atteindre l'objectif d'élimination du VHC.

Parmi les HSH vivant avec le VIH (diagnostiqués) à Berlin, l'objectif d'élimination du VHC (défini par les auteurs comme une réduction de 80% de l'incidence entre 2015 et 2030) ne pourrait se faire que par la combinaison d'une montée en charge des traitements et d'une réduction des risques importante, d'au moins 40% (Martin *et al.*, 2019).

Les deux études de modélisation sur les HSH vivant avec le VIH en Suisse montrent que la réduction des comportements à risque serait la mesure la plus efficace pour contrôler l'épidémie (Salazar-Vizcaya *et al.*, 2016, 2018). Notons par ailleurs que la deuxième étude (Salazar-Vizcaya *et al.*, 2018) utilise le modèle développé pour évaluer l'impact d'un essai mené à destination des HSH inclus dans la cohorte SHCS : intervention intensive (12 mois) de dépistage, de traitement, et d'entretiens individuels de sensibilisation à la réduction des risques (*Swiss-HCVfree-trial*). Néanmoins, en l'absence de possibilité

de quantifier l'impact des entretiens de sensibilisation à la réduction des risques, les auteurs ont fait l'hypothèse d'une efficacité de 50% (ce qui se traduit par le fait que 50% des HSH engagés dans des pratiques à risque les arrêtent).

### ***Intérêts et limites de ces modèles***

Malgré la diversité des modèles et des contextes (pays) analysés, les études identifiées convergent pour montrer que l'élimination du VHC est possible chez les HSH vivant avec le VIH, mais que celle-ci doit encore nécessiter une montée en charge des AAD (plus ou moins importante selon les cas). Par ailleurs, dans certains contextes, cela ne sera possible que par une réduction des comportements à risque.

Bien entendu, ces études ont des limites. Comme toute étude de modélisation, les résultats apportés doivent toujours être considérés au regard des choix méthodologiques (type et structure du modèle) et des hypothèses réalisées (valeurs de paramètres, etc.), qui génèrent mécaniquement de l'incertitude. Néanmoins, la plupart des études bénéficient d'une paramétrisation précise à partir de données détaillées et exhaustives. C'est par exemple le cas en Suisse, avec la cohorte SHCS qui a notamment permis aux auteurs d'estimer et d'intégrer dans leurs modèles l'évolution sur le long terme (depuis 2000) des pratiques sexuelles à risque (Salazar-Vizcaya *et al.*, 2016, 2018). De plus, ces études majoritairement basées sur une cohorte bénéficient d'une validité interne remarquable. Enfin, elles documentent et quantifient toutes l'incertitude par différentes analyses de sensibilité.

Même si la majorité des HSH vivant avec le VIH est diagnostiquée, une autre limite des modèles tient dans le manque d'informations concernant la population HSH vivant avec le VIH non diagnostiqués. Certaines études utilisent une combinaison d'hypothèses et d'estimations réalisées par ailleurs pour l'intégrer dans leur modèle. D'autres études se concentrent sur la population des HSH vivant avec le VIH diagnostiqué (Martin *et al.*, 2016, 2019; Scott *et al.*, 2018).

Une étude particulièrement intéressante pour discuter des choix de modélisation est celle de Scott et al. (Scott *et al.*, 2018), portant sur la transmission du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH (diagnostiqués) dans l'Etat de Victoria en Australie. En effet, les auteurs explorent les résultats de leurs interventions en comparant trois modèles dynamiques différents. Leur modèle de référence est un modèle individu-centré (incluant par ailleurs quelques éléments de réseau de contact), paramétré sur des données de surveillance détaillées<sup>13</sup>. Les deux autres modèles alternatifs proposés sont : 1/ un modèle compartimental déterministe stratifié en deux groupes à risque (destiné à refléter une situation où les auteurs ne disposeraient de données plus limitées) ; 2/ un modèle individu-centré, similaire au modèle de référence, mais intégrant davantage d'hétérogénéité dans la population (l'hypothèse étant que les données de surveillance utilisées ne captent pas forcément l'entière de l'hétérogénéité de la population

---

<sup>13</sup> Notons que dans ce contexte, l'utilisation d'un modèle individu-centré et basé sur une approche stochastique se justifie notamment par une taille de population totale relativement faible ; dans leur étude, les auteurs estiment 5 000 HSH vivant avec le VIH (diagnostiqués) en 2013, dont 10% sont co-infectés par le VHC.

en termes de pratiques à risque). Les estimations sont très similaires pour tous les modèles utilisés en ce qui concerne le temps requis et le nombre de traitements nécessaires pour atteindre la réduction de prévalence souhaitée (80%), bien que le modèle compartimental fournisse des résultats un peu plus conservateurs. Ces résultats, selon les auteurs, justifient l'utilisation de modèles compartimentaux pour des problématiques d'aide à la décision et d'allocation des ressources. Les modèles compartimentaux sont toutefois moins pertinents lorsqu'il s'agit de considérer d'autres approches de contrôle de la maladie, qui auraient pour but de cibler des comportements ou des individus spécifiques (par exemple des stratégies de traitement basées sur un réseau de contact ou sur du *contact tracing*).

Néanmoins, le choix du modèle reste le plus souvent guidé par la disponibilité des données (paramétrisation plus complexe), et également par le temps de calcul nécessaire (un modèle individu-centré stochastique nécessitant un temps de calcul considérable, et donc des ressources informatiques importantes, comme l'accès à un centre de calcul). A ce titre, il est intéressant de noter que la seule étude avec un modèle dynamique de transmission individu-centré est basée sur des données de surveillance exhaustives et est simulée jusqu'à 3 ans maximum après le début des interventions évaluées (Scott *et al.*, 2018).

## **Positionnement du travail de thèse dans ce contexte**

Ce travail de thèse se situe parmi ce corpus d'études de modélisation. Il s'inscrit également dans le prolongement de l'étude précédemment réalisée en France qui portait sur des stratégies de couverture du traitement (Virlogeux *et al.*, 2017).

Toutes les études identifiées justifient l'intérêt d'évaluer des stratégies de dépistage et/ou de traitement du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH car ils constituent une population assez unique pour cela : le nombre absolu de HSH vivant avec le VIH et co-infectés par le VHC est relativement faible, et ils sont en grande majorité diagnostiqués pour le VIH et liés aux soins, ce qui en fait une population relativement facile d'accès pour des interventions de santé publique. Dans le même temps, l'incidence élevée dans cette population justifie le fait de s'y intéresser. On observe toutefois des situations épidémiques contrastées selon les pays, ce qui pose des challenges différents en termes de stratégies d'élimination du VHC. Le Royaume-Uni et les Pays-Bas ont des épidémies élevées et stables depuis une décennie : autour de 1/100 personnes-années aux Pays-Bas entre 2004 et 2011 (Martin *et al.*, 2016) et de 1,2/100 personnes-années aux Pays-Bas avant 2015 (Popping, Hulleger, *et al.*, 2019). Dans le même temps, l'incidence du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH en Suisse a fortement augmenté depuis 2000 pour atteindre 1/100 personnes-années en 2013, parallèlement à une hausse concomitante des pratiques à risque (Salazar-Vizcaya *et al.*, 2016). Une hausse très importante de l'incidence a également été rapportée à Berlin, avec un taux d'incidence des infections primaires à 2,76/100 personnes-années en 2008-2012 (Martin *et al.*, 2019). En Australie, Boettiger *et al.* font état d'une épidémie en hausse mais qui commençait à décélérer entre 2007 et 2015 (Boettiger *et al.*, 2020). D'autres

spécificités peuvent également être rapportées. Aux Pays-Bas, la co-infection VIH-VHC est presque intégralement concentrée parmi les HSH vivant avec le VIH. En outre, l'épidémie de VHC parmi les HSH vivant avec le VIH en Australie est spécifique car principalement conduite par les pratiques d'injection (Boettiger *et al.*, 2017). Enfin, même si nous observons maintenant une certaine homogénéité en termes d'accès universel aux traitements entre ces pays (Alison D Marshall *et al.*, 2018; Alison D. Marshall *et al.*, 2018), les pratiques en termes de dépistage et de traitement peuvent différer (d'autant plus que les pratiques et recommandations ont connu des évolutions importantes depuis le début des années 2010). Par exemple, même si l'incidence du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH y augmente considérablement (Jansen *et al.*, 2015), l'Allemagne constitue un contexte favorable où l'accès universel aux AAD a été disponible dès 2014, et un taux de traitement élevé (plus de 80% des HSH vivant avec le VIH traités rapidement après le diagnostic) a déjà été atteint (Martin *et al.*, 2019).

De la même façon, notre travail s'inscrit dans un contexte spécifique, celui de la France, avec une dynamique épidémique différente de celles décrites ci-dessus (comme nous le montrons dans la partie suivante). De plus, nous nous plaçons directement dans une situation à l'ère des AAD (à partir de 2014), et les taux de traitement et de dépistage du VHC sont déjà très élevés parmi les HSH vivant avec le VIH en France. Ce qui justifie notamment d'évaluer l'impact de stratégies visant à intensifier le dépistage du VHC en routine dans cette population, comme cela a déjà été proposé aux Pays-Bas (Popping, Nichols, *et al.*, 2019), ou au Royaume-Uni parmi l'ensemble des HSH (Macgregor *et al.*, 2020). En outre, notre travail s'inscrit dans la continuité des études cherchant à évaluer l'impact de potentielles mesures de réduction des mesures pour atteindre la micro-élimination du VHC dans cette population.

Comme la majorité des études présentées, notre choix méthodologique pour simuler la transmission du VHC se porte sur un modèle compartimental déterministe. Au-delà du manque de données disponibles pour être en mesure de développer un modèle individu-centré et/ou stochastique, le choix d'un modèle compartimental et déterministe se justifie par la taille de la population élevée (Brennan, Chick and Davies, 2006; Caro *et al.*, 2012). En effet, la population des HSH vivant avec le VIH en France en 2010 a été estimée à plus de 53 000 (Supervie *et al.*, 2016).

**Tableau 1. Revue des articles publiés de modélisation du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH**

Référence	Pays	Population d'étude	Objectifs	Modèle	Principaux résultats
(Linac <i>et al.</i> , 2012)	États-Unis	HSH VIH+	<p>Évaluer le coût-efficacité de stratégies de dépistage des infections VHC aiguës parmi les HSH VIH+, comparé à une stratégie initiale de dépistage basé sur les symptômes</p> <p>Stratégies : différentes combinaisons de type de suivi (ALAT, tests sérologiques, tests PCR) et fréquence de suivi (12/6/3 mois)</p> <p>Dans toutes les stratégies : test sérologique au moment de l'entrée dans les soins VIH</p> <p>Seuil coût-efficacité retenu : 100 000\$/QALY</p>	Microsimulation de Monte Carlo (statique)	<p>Le dépistage unique du VHC lors de l'engagement dans les soins VIH puis basé sur les symptômes (stratégie de référence) n'est pas optimal. Un dépistage systématique des infections VHC nouvellement acquises augmente l'espérance de vie et est coût-efficace. Deux stratégies ressortent en particulier :</p> <p>1/ Comparé à la stratégie de référence, un suivi des fonctions hépatiques (ALAT) tous les 6 mois associé à un dépistage sérologique annuel (recommandations du NEAT à l'époque) donne un ICER inférieur à 100 000\$/QALY (43 700 si traitement par peg-interféron/ribavirine et 57 800 si traitement par peg-interféron/ribavirine + ADD de 1ère génération)</p> <p>2/ Un suivi des fonctions hépatiques (ALAT) tous les 3 mois, mais dont les résultats sont sensibles aux hypothèses fixées sur l'efficacité des traitements et l'incidence du VHC. Cette stratégie est non coût-efficace dans la plupart des cas (ICER &gt; 100 000\$/QALY), excepté dans le scénario d'un traitement avec AAD de 1ère génération avec une incidence d'au moins 1,25/100 personnes-années</p>
(Zahnd <i>et al.</i> , 2016)	Suisse	HSH VIH+	<p>Estimer l'impact individuel, à long terme, d'un traitement par AAD à différents stades de la maladie (F0, F1, F2, F3, ou F4) parmi les HSH VIH+ en Suisse</p>	Modèle multi-état, individu-centré, de progression de la Maladie (statique)	<p>Reporter l'initiation du traitement à des stades avancés de la maladie augmente la morbidité et la mortalité associées au VHC ainsi que le temps passé avec une infection active</p> <p>Le pourcentage d'individus mourant de complications liées au VHC est de 2% si le traitement est initié aux stades F0 ou F1. Il augmente à 3% avec un traitement initié à F2, 7% à F3, et 22% à F4. Le temps médian passé avec une infection active passe de 5 ans si le traitement est initié à partir de F2 à près de 15 ans s'il est reporté au stade F4</p> <p>Sous-analyse en termes de coûts : reporter le traitement aux stades avancés de la maladie n'est pas forcément pertinent économiquement (les résultats soutiennent donc les recommandations de traiter les individus co-infectés VIH-VHC quel que soit le stade de fibrose)</p>

Référence	Pays	Population d'étude	Objectifs	Modèle	Principaux résultats
(Martin <i>et al.</i> , 2016)	Royaume-Uni	HSH VIH+ (diagnostiqués)	Évaluer l'impact d'une hausse du taux de traitement, de l'utilisation des AAD (hausse du taux de RVS), et d'interventions théoriques de réduction des risques sur l'épidémie de VHC parmi les HSH VIH+ au Royaume-Uni à 10 ans (2025)	Modèle dynamique compartimental, déterministe (équations différentielles)	<p>Des réductions importantes de la transmission du VHC sont atteintes avec une hausse du taux de traitement par AAD, combiné à des interventions comportementales modérément efficaces</p> <p>Avec les taux de traitement et de RVS alors en vigueur (en 2015) : la prévalence du VHC chronique augmente de 8,6% à 11% entre 2015 et 2025, l'incidence reste stable (1,5/100 personnes-années en 2025)</p> <p>Avec les mêmes taux de traitement mais une utilisation des AAD à partir de 2015 (taux de RVS à 90%) : la prévalence se stabilise (8% en 2025)</p> <p>Avec une utilisation des AAD combinée à une montée en charge des traitements (80% des infections diagnostiquées traitées dans l'année contre 46% initialement, et 20% par an pour les diagnostics non récents contre 7% initialement) : l'incidence diminue de 71% en 2025 (à 3,2%) comparé aux pratiques actuelle, et une incidence à 0,7/100 personnes-années en 2025. Combinée à une réduction des comportements à risque de 20%, cette stratégie permet d'atteindre une prévalence de moins de 2,5% en 2025</p>
(Salazar-Vizcaya <i>et al.</i> , 2016)	Suisse	HSH VIH+	<p>Évaluer l'impact d'une hausse du taux de traitement et de l'utilisation des AAD (durée de traitement diminuée et hausse du taux de RVS) sur l'incidence et la prévalence du VHC parmi les HSH VIH+ en Suisse en 2030</p> <p>Les résultats sont estimés selon trois scénarios d'évolution des comportements à risque :</p> <p>1/ scénario pessimiste (augmentation de la population à haut risque)</p> <p>2/ scénario intermédiaire (stabilisation de la population à haut risque)</p> <p>3/ scénario optimiste (diminution de la population à haut risque).</p>	Modèle dynamique compartimental, déterministe (équations différentielles)	<p>Scénario pessimiste : l'incidence et la prévalence du VHC continuent d'augmenter, indépendamment des interventions de traitement</p> <p>Scénario intermédiaire : les interventions de traitement sont efficaces. Dans ce scénario, l'utilisation des AAD (taux de RVS passant de 53% à 90%) combinée à une montée en charge du traitement (100% par an comparé à 22% par an initialement) permet de réduire l'incidence du VHC de 77% (de 2,2/100 personnes-années en 2015 à 0,5/100 personnes-années en 2030), et la prévalence de 81% (de 4,8% en 2015 à 0,9% en 2030). En outre, une hausse du taux de traitement seulement (sans AAD) réduit l'incidence et la prévalence de manière bien plus efficace qu'une utilisation des AAD seulement (sans hausse du taux de traitement)</p> <p>Scénario optimiste : permet de contrôler l'épidémie (niveaux bas d'incidence et de prévalence), même en l'absence d'intervention de traitement. Dans ce contexte, les interventions de traitement permettent d'atteindre une incidence et une prévalence du VHC à 0,2/100 personnes-années et 0,4%, respectivement</p>

Référence	Pays	Population d'étude	Objectifs	Modèle	Principaux résultats
(MacGregor <i>et al.</i> , 2017)	Royaume-Uni	HSH (VIH+ et VIH-)	<p><i>Objectif principal</i> : Explorer les facteurs expliquant la dynamique de transmission du VHC observée plus importante parmi les HSH VIH+, comparé aux autres HSH. Pour cela, les auteurs explorent dans quelles mesures les facteurs biologiques (plus haute infectivité, et clairance spontanée réduite parmi les HSH VIH+) et/ou comportementaux (mélange préférentiel selon le statut VIH, et hétérogénéité de la population en termes de pratiques à risque) permettent de reproduire une prévalence du VHC entre 5 et 20 fois plus élevée chez les HSH VIH+ comparé aux HSH VIH- (ratio de prévalence)</p> <p><i>Objectif secondaire</i> : Estimer l'impact potentiel de stratégies de <i>TasP</i>, avec un taux de traitement annuel de 10%, pour différentes valeurs du ratio de prévalence entre HSH VIH+ et HSH VIH-</p>	Modèle dynamique compartimental, déterministe (équations différentielles)	<p><i>Résultats principaux</i> : Les facteurs biologiques seuls ne permettent pas d'expliquer pourquoi l'épidémie de VHC est plus fortement concentrée chez les HSH VIH+. <i>A contrario</i>, les facteurs comportementaux l'expliquent très probablement. Cela pourrait potentiellement redéfinir l'épidémie de VHC parmi l'ensemble des HSH, en particulier si les comportements à risque augmentent parmi les HSH VIH-</p> <p><i>Résultats secondaires</i> : Les stratégies de <i>TasP</i> à destination des HSH VIH+ sont un outil potentiellement efficace, mais ont moins d'impact dans des contextes avec un poids plus important du VHC parmi les HSH VIH-. Un taux de traitement annuel de 10% parmi les HSH VIH+ diagnostiqués permet de réduire la prévalence du VHC de l'ordre de 40-50% parmi les HSH VIH+. Toutefois, l'impact parmi l'ensemble des HSH varie entre 3,5% et 29,3% selon les scénarios (du scénario sans facteurs biologiques ni comportementaux au scénario intégrant tous ces facteurs)</p>
(Virlogeux <i>et al.</i> , 2017)	France	<p>Quatre groupes de personnes vivant avec le VIH</p> <p>1/ HSH (haut-risque et faible-risque)</p> <p>2/ Hommes et femmes hétérosexuels</p> <p>3/ UDI</p> <p>4/ Autres</p>	Évaluer l'impact d'une hausse du taux de traitement par AAD sur la prévalence du VHC à 10 ans (2016-2026) parmi l'ensemble des personnes vivant avec le VIH en France, ainsi que dans les sous-groupes définis	Modèle dynamique compartimental, déterministe (équations différentielles)	<p><i>Parmi l'ensemble des personnes vivant avec le VIH</i> : Au 1<sup>er</sup> janvier 2016, 5,1% des PVVIH sont co-infectés. Une couverture du traitement de 30% par an (tel qu'observé en 2015 dans la cohorte Dat'AIDS) permet de réduire la prévalence du VHC à 0,81% en 2026</p> <p><i>Parmi les HSH VIH+</i> : une réduction de la prévalence du VHC similaire à l'ensemble des personnes vivant avec le VIH est observée parmi les HSH VIH+ à faible risque. La prévalence prédite parmi les HSH VIH+ à haut risque reste stable (de 6,96% en 2016 à 6,34% en 2026). Augmenter le taux de couverture du traitement annuel à 50% ou 70% parmi les HSH VIH+ à haut risque permet de diminuer la prévalence à 2,35% ou 1,25% en 2026 dans ce groupe, respectivement</p> <p>Conclusion : la montée en charge des traitements AAD permettra de se rapprocher de l'élimination du VHC parmi les personnes vivant avec le VIH en France d'ici 10 ans, pour la plupart des groupes à risque. L'élimination parmi les HSH à haut risque nécessitera une hausse importante du taux de couverture du traitement</p>



Référence	Pays	Population d'étude	Objectifs	Modèle	Principaux résultats
(Salazar-Vizcaya <i>et al.</i> , 2018)	Suisse	HSH VIH+	<p><i>Analyse principale</i> : Évaluer l'impact d'une intervention intensive (sur 12 mois) de dépistage, traitement, et <i>risk counseling</i> sur la transmission du VHC parmi les HSH VIH+ en Suisse, à court terme (mai 2017) et à long terme (2025)</p> <p>Description de l'intervention intensive évaluée (<i>Swiss-HCVree-trial</i>) :</p> <p>1/ Dépistage intensifié proposé à tous les HSH VIH+ de la cohorte SHCS (octobre 2015-mai 2016)</p> <p>2/ Traitement AAD offert à tous ceux infectés par les génotypes 1 et 4, indépendamment des restrictions de remboursement (prescrits entre juin 2016 et février 2017)</p> <p>3/ Sessions de <i>risk counseling</i> (45 minutes, semaines 4, 6, 8 et 12 du traitement) offertes aux patients rapportant une utilisation non régulière du préservatif et ayant fourni leur consentement pour une intervention comportementale</p> <p><i>Analyses additionnelles</i> : Évaluer l'impact d'une intervention intensive similaire théorique, pangénotypique (traitement offert à tous).</p> <p>Sont également évalués différents scénarios de taux de traitement (variation du délai entre infection et traitement, allant de 16,9 ans [restrictions de remboursement à F2] à 1 an) et d'évolution des comportements à risque (stable ou diminution de 50% d'ici 2025)</p>	Modèle dynamique compartimental, déterministe (équations différentielles)	<p>A court terme, la prévalence du VHC diminue de 5,5% en 2016 à moins de 2,0% ou moins de 3,6% en mai 2017 avec l'intervention pangénotypique ou <i>Swiss-HCVree-trial</i>, respectivement</p> <p>A long terme, la prévalence reste faible à condition que les limitations à l'initiation du traitement (au stade F2) soient levées.</p> <p>Si le délai entre infection et initiation du traitement est réduit à 2 ans, la prévalence en 2025 décline à 4,8% sans intervention intensive, à 2,8% avec l'intervention pangénotypique, et à 3,5% avec l'intervention <i>Swiss-HCVree-trial</i>. Globalement, si le délai entre infection et initiation du traitement est inférieur ou égal à 2 ans, la prévalence à long terme diminue de façon continue, même en l'absence d'interventions intensives (dont l'impact additionnel devient négligeable)</p> <p>Les interventions intensives (<i>Swiss-HCVree-trial</i> ou pangénotypique théorique) permettent également de réduire le nombre cumulé de traitements initiés entre 2016 et 2025 (potentiel intérêt en termes de réduction des coûts)</p> <p>Dans tous les scénarios, une réduction des comportements à risque est plus efficace que les deux interventions intensives pour réduire la prévalence du VHC à long terme</p>

Référence	Pays	Population d'étude	Objectifs	Modèle	Principaux résultats
(Scott <i>et al.</i> , 2018)	Australie (Victoria)	HSH VIH+ (diagnostiqués)	<p>Estimer le temps requis ainsi que le nombre de traitements AAD nécessaires pour atteindre 80% de réduction de la prévalence du VHC parmi les HSH VIH+ dans l'Etat de Victoria, en Australie</p> <p>Les auteurs évaluent une stratégie de hausse du taux de traitement (diminution du délai entre diagnostic et traitement de 4 ans à 6 mois), avec une fréquence de dépistage annuelle.</p> <p>Ils discutent également de l'intérêt de différents types de modèles dynamiques (compartimentaux déterministes, ou individu-centré et stochastique)</p>	<p>Trois modèles dynamiques :</p> <p>1/ Modèle compartimental déterministe</p> <p>2/ Modèle individu-centré basé sur les données de surveillance disponibles, approche stochastique (ABM1)</p> <p>3/ Modèle individu-centré incluant plus d'hétérogénéité, approche stochastique (ABM2)</p>	<p>En 2013 sont estimés 5 000 HSH VIH+ (diagnostiqués) dans l'Etat de Victoria, dont 10% co-infectés par le VHC</p> <p><i>Résultats principaux (modèle ABM 1) :</i> Une réduction de 80% de la prévalence du VHC peut être atteinte en 122 semaines (2,3 années environ) avec 523 traitements, si le temps moyen entre diagnostic et traitement est réduit à 6 mois. Cette réduction est atteinte au bout de 77 semaines (environ 1,5 ans) si le temps moyen entre diagnostic et traitement est réduit à 16 semaines (environ 3,6 mois)</p> <p><i>Comparaison de modèles :</i> Résultats similaires pour tous les modèles. Toutefois, l'intervention de traitement est d'autant plus efficace avec le deuxième modèle individu-centré (ABM2). Le modèle compartimental fournit des résultats plus conservateurs (139 semaines au lieu de 122 pour atteindre l'objectif)</p> <p>Conclusion : des réductions majeures de la prévalence du VHC peuvent être atteintes en moins de 2 ans, avec un suivi approprié du VHC et une mise sous traitement rapide dans le cadre des soins VIH pour les HSH VIH+</p>
(Popping, Hulle, <i>et al.</i> , 2019)	Pays-Bas	HSH VIH+	<p>Évaluer l'impact épidémiologique et médico-économique d'un traitement à différents stades de la maladie (infection aiguë, F0, ou F2) parmi les HSH VIH+ aux Pays-Bas</p> <p>Seuil coût-efficacité retenu : 20 000€/QALY</p>	<p>Modèle dynamique compartimental, déterministe (équations différentielles)</p>	<p><i>Impact épidémiologique (efficacité) :</i> Avant 2015, le modèle produit une incidence stable (1,2/100 personnes-années) et une prévalence à 5,0%. Un traitement initié à partir du stade F2 implique des niveaux d'incidence et de prévalence plus élevés en 2035 (1,4/100 personnes-années et 11,7%, respectivement). Un traitement immédiat par AAD, dès l'infection aiguë, permet de réduire l'incidence à 0,2/100 personnes-années et la prévalence à 0,5% en 2035 (un traitement retardé à l'infection chronique, à partir du stade F0, produit des résultats similaires)</p> <p><i>Impact médico-économique (coût-efficacité) :</i> La stratégie de traitement immédiat s'avère <i>cost-saving</i> (permettant d'éviter 7 457 nouvelles infections, de gagner 3 425 QALYs, tout en étant moins coûteuse que le scénario de référence). Le traitement en phase chronique (à partir du stade F0) est une stratégie dominée (en comparaison à la stratégie de traitement immédiat)</p>

Référence	Pays	Population d'étude	Objectifs	Modèle	Principaux résultats
(Opstaele <i>et al.</i> , 2019)	Belgique	Quatre groupes : 1/ Population adulte générale 2/ Personnes se présentant aux services d'urgence 3/ HSH (VIH+ ou VIH-) 4/ UDI	Évaluer le coût-efficacité d'une large stratégie de dépistage à destination de toutes les personnes non diagnostiquées dans des populations cibles (comparé à un scénario de référence en l'absence de stratégie de dépistage spécifique)  Stratégies : 1/ un tour de dépistage de masse unique, une année 2/ cinq tours de dépistage de masse, sur cinq années  Seuil coût-efficacité retenu : 10 000 €/QALY	Modèle de Markov (statique)	<i>Résultat général sur l'ensemble des groupes</i> : Une stratégie de dépistage généralisé, combinée à un taux de traitement élevé, est coût-efficace (ICER toujours inférieur à 10 000€/ QALY)  <i>Parmi le sous-groupe des HSH</i> : Un dépistage de masse réalisé sur une année donne un ICER de 4 292€/QALY, comparé à la situation actuelle. Un dépistage de masse réalisé cinq fois (sur cinq années) donne un ICER de 4 302€/QALY, comparé à la situation actuelle. L'analyse de sensibilité probabiliste montre une probabilité d'être coût-efficace dans 83% et 87% des cas, respectivement, pour ces deux stratégies  <i>Commentaire</i> : les auteurs ne donnent pas les détails sur le nombre de QALYs et le coût des stratégies. Par ailleurs, le coût-efficacité des deux stratégies est évalué en comparaison à la situation actuelle. Ainsi, leurs résultats ne permettent pas de juger si la stratégie d'un dépistage de masse sur 5 ans est coût-efficace comparé à la stratégie d'un dépistage de masse sur 1 an (approche non incrémentale). Néanmoins, étant donné que les ICER (comparé à la situation actuelle) pour les analyses parmi les HSH sont très proches (4 292€/QALY et 4 302€/QALY) alors il y a de fortes chances que la stratégie d'un dépistage de masse sur 5 ans soit non coût-efficace comparé à un dépistage de masse sur 1 an
(Martin <i>et al.</i> , 2019)	Allemagne (Berlin)	HSH VIH+ (diagnostiqués)	Estimer quelles interventions (meilleur taux de traitement par AAD, et réduction des risques) pourraient permettre d'atteindre l'objectif d'élimination du VHC fixé par l'OMS (réduction de 80% de l'incidence d'ici 2030) parmi les HSH VIH+ (diagnostiqués) à Berlin  <i>Commentaire</i> : les auteurs définissent l'objectif d'élimination de l'OMS comme une réduction de l'incidence de 80% (alors qu'elle est de 90% dans le document de l'OMS)	Modèle dynamique compartimental, déterministe (équations différentielles)	L'objectif d'élimination du VHC ne peut être atteint que par une combinaison de stratégies de traitement et de réduction des risques.  Le taux de traitement actuel (80% des nouvelles infections diagnostiquées traitées dans les 6 mois suivant le diagnostic) permet de réduire l'incidence de 12,9% d'ici 2030 (comparé à 2015).  Une augmentation du taux de traitement (100% des nouvelles infections diagnostiquées traitées dans les 3 mois suivant le diagnostic) permet d'atteindre 61% de réduction. Une réduction de l'incidence de 81% (en 2030 par rapport à 2015) est atteinte lorsque cette intervention de traitement est combinée à une réduction des risques de 40%

Référence	Pays	Population d'étude	Objectifs	Modèle	Principaux résultats
(Krauth <i>et al.</i> , 2019)	Allemagne	Trois groupes : 1/ Population générale 2/ UDI 3/ HSH VIH+	<p>Évaluer le coût-efficacité de stratégies de dépistage généralisé en Allemagne dans différents sous-groupes</p> <p>Quatre stratégies sont comparées : 1/ absence de dépistage (situation actuelle) 2/ dépistage basique (dont 50% de participation parmi les HSH VIH+) 3/ dépistage avancé (dont 80% de participation parmi les HSH VIH+) 4/ dépistage total (population entière dépistée, et traitée dans l'année suivant le diagnostic)</p> <p>Seuil coût-efficacité retenu : 20 000€/QALY</p>	Modèle de Markov (statique)	<p><i>Parmi le sous-groupe des HSH VIH+ :</i></p> <p>Le scénario dépistage basique (50% de participation) est <i>cost-saving</i> en comparaison à la situation actuelle sans dépistage (plus de QALYs gagnés et moins coûteux).</p> <p>Le scénario dépistage avancé (80% de participation) est également <i>cost-saving</i> comparé au scénario dépistage basique (50% de participation).</p> <p>Le scénario de dépistage total (100% de participation) est dominé par le scénario de dépistage avancé (moins de QALYs et plus coûteux)</p> <p><i>Commentaire :</i> difficile d'appréhender ce que les auteurs veulent dire par une « situation actuelle sans dépistage », surtout parmi les HSH VIH+ (en contradiction avec le modèle de Martin et al. (2019) qui décrit une situation déjà favorable en termes de dépistage et de traitement parmi les HSH VIH+ à Berlin). Il est possible que les auteurs aient voulu signifier « absence de dépistage additionnel/intensifié » plutôt que « absence de dépistage »</p>
(Popping, Nichols, <i>et al.</i> , 2019)	Pays-Bas	HSH VIH+	<p>Évaluer l'impact épidémiologique et médico-économique de différentes stratégies de suivi et de dépistage du VHC (ALAT, tests PCR, tests antigéniques) visant à intensifier et simplifier le diagnostic VHC, en combinaison à un traitement immédiat, parmi les HSH VIH+ aux Pays-Bas</p> <p>Différentes fréquences de suivi et de dépistage sont comparées : tous les 6 mois, tous les 3 mois, ou tous les mois</p> <p>Seuil coût-efficacité retenu : 20 000€/QALY</p>	Modèle dynamique compartimental, déterministe (équations différentielles)	<p><i>Impact épidémiologique (efficacité) :</i> Les pratiques actuelles de suivi et de dépistage (recommandations de l'EACS = dépistage annuel avec tests sérologiques, et suivi des ALAT tous les 6 mois + test PCR de confirmation en cas de sérologie positive ou d'élévation du niveau des ALAT) et de traitement (immédiat, dès l'infection aiguë) projettent une incidence de 1,1/1000 personnes-années et une prévalence à 0,24% après 20 ans. Comparé aux pratiques actuelles, un suivi intensifié permet une réduction de l'incidence (jusqu'à -27%) et de la prévalence (jusqu'à -33%). Globalement, l'impact épidémiologique d'un dépistage intensifié est plutôt faible</p> <p><i>Impact médico-économique (coût-efficacité) :</i> Un dépistage intensifié (tous les 6 mois), simplifié (basé seulement sur des tests antigéniques), et ciblé spécifiquement sur la population à haut risque (définie comme les HSH VIH+ précédemment infectés, susceptibles à une réinfection) est <i>cost-saving</i> comparé aux pratiques actuelles. La même stratégie de dépistage mais basée sur des tests PCR est dominée (aussi efficace mais plus coûteuse que celle basée sur les tests antigéniques). Toutes les autres stratégies sont soit dominées soit non coût-efficaces. Les analyses de sensibilité montrent que l'ICER dépend fortement du coût des outils de dépistage et de diagnostic</p>

Référence	Pays	Population d'étude	Objectifs	Modèle	Principaux résultats
(Boettiger <i>et al.</i> , 2020)	Australie	HSH VIH+	<p>Évaluer l'impact d'une hausse du taux de traitement par AAD sur l'incidence du VHC parmi les HSH VIH+ en Australie en 2025</p> <p>À partir d'un taux de traitement observé de 65% par an en 2016, les auteurs évaluent trois stratégies faisant varier le taux de traitement :</p> <p>1/ augmentation jusqu'à 100% en 2025</p> <p>2/ stable à 65% jusqu'en 2025</p> <p>3/ diminution jusqu'à 20% en 2025</p> <p>Les résultats sont également présentés selon différents niveaux théoriques d'augmentation des pratiques à risque (variations bivariées, car le modèle comprend deux sous-groupes à haut risque : 1/ proportion d'injecteurs ; 2/ proportion engagée dans des pratiques sexuelles à haut risque [non injecteurs])</p>	Modèle dynamique compartimental, déterministe (équations différentielles)	<p>En analyse de référence (taux de traitement actuel, pratiques à haut risque stables) : le modèle estime une incidence à 0,7/100 personnes-années et une prévalence des infections actives à 15,4% en 2016. L'incidence diminue à 0,4/100 personnes-années en 2025 (réduction de 85% par rapport à 2016)</p> <p>La réduction de l'incidence entre 2016 et 2025 est de 88% (0,3/100 personnes-années en 2025) si le taux de traitement augmente progressivement pour atteindre 100% en 2025 (et que la proportion de HSH engagés dans des pratiques à haut risque reste stable)</p> <p>Conclusion : les objectifs de réduction d'incidence de 80% seront atteints si le taux de traitement reste supérieur à 40% et que la proportion d'individus engagés dans des pratiques à risque reste stable</p>
(Macgregor <i>et al.</i> , 2020)	Royaume-Uni	HSH (VIH+ et VIH-)	<p>Évaluer l'impact épidémiologique (réduction de l'incidence en 2030) de différentes stratégies de fréquence du dépistage VHC (12 mois, 6 mois, 3 mois), combinées à un traitement par AAD rapide après le diagnostic, parmi les HSH sous PreP ainsi que les HSH VIH+</p> <p>Les auteurs évaluent également l'effet :</p> <p>1/ D'une réduction de 50% de l'usage du préservatif (compensation du risque) parmi les HSH sous PreP</p> <p>2/ D'une augmentation de la population VIH-sous PreP (scénario de mise à l'échelle de la PreP)</p>	Modèle dynamique compartimental, déterministe (équations différentielles)	<p>Un dépistage tous les 12 ou 6 mois parmi les HSH sous PreP permet de réduire l'incidence du VHC chez l'ensemble des HSH de 67% ou 70%, respectivement, entre 2018 et 2030).</p> <p>En plus d'un dépistage tous les 12 ou 6 mois parmi les HSH sous PreP, ajouter les mêmes fréquences de dépistage parmi les HSH VIH+ (12 ou 6 mois) permet de réduire l'incidence du VHC chez l'ensemble des HSH de 75% ou 79%, respectivement, entre 2018 et 2030.</p> <p>Un dépistage tous les 3 mois seulement destiné aux HSH VIH+ permet de réduire l'incidence de 57% (réduction de 80% si cette fréquence de dépistage est appliquée à l'ensemble des HSH). Une compensation du risque parmi les HSH sous PreP réduit ces projections de moins de 10%</p> <p>Conclusion : en l'absence de compensation du risque parmi les HSH sous PreP, l'élimination du VHC chez l'ensemble des HSH nécessitera d'intensifier le dépistage du VHC non seulement chez les HSH VIH+, mais également chez les HSH VIH- (sous PreP ou non) au moins tous les 6 mois (ou tous les 4 mois avec compensation du risque)</p>

**Notes :** Deux autres études incluait notamment des sous-groupes de HSH vivant avec le VIH dans leurs analyses, mais elles ne présentaient pas de stratégies ou de critères de résultats sur cette population (Moreno *et al.*, 2017; Skaathun *et al.*, 2020).

**Abréviations :** AAD, Antiviraux à action directe ; ALAT, Alanine aminotransférase ; EACS, *European AIDS Clinical Society* ; HSH VIH+, HSH vivant avec le VIH ; HSH VIH-, HSH non porteurs du VIH ; ICER, *Incremental cost-effectiveness ratio* ; OMS, Organisation Mondiale de la Santé ; PreP, Prophylaxie pré-exposition ; QALY, *Quality-adjusted life-year* ; RVS, Réponse virologique soutenue ; UDI, Utilisateurs de drogues injectables ; VHC, Virus de l'hépatite C

## Deuxième partie : Estimation de l'incidence primaire de l'hépatite C parmi les HSH vivant avec le VIH en France

---

### Résumé

Une étape essentielle dans la construction du modèle dynamique de transmission du VHC porte sur la calibration de celui-ci, c'est-à-dire l'estimation de paramètres et de données décrivant l'évolution au cours du temps de l'épidémie de VHC au sein de cette population. Il est, entre autres, indispensable de documenter la situation initiale et/ou actuelle (en termes d'incidence, de prévalence, de dépistage, de traitement) et de suivre son évolution dans le temps.

A ce titre, l'une de nos interrogations principales portait sur l'estimation de l'incidence de l'hépatite C parmi les HSH vivant avec le VIH en France au cours de ces dernières années, notamment à l'ère des AAD. Il y avait quelques données sur ce sujet, la plupart portant sur des années antérieures et ne permettant pas de mettre en évidence une tendance à la hausse ou à la baisse de l'incidence au cours du temps. Les données disponibles étaient d'une part, un taux d'incidence d'infection par le VHC de 0,35/100 personnes-années avait été rapporté chez les hommes infectés par le VIH entre 1996 et 2005 (Ghosn *et al.*, 2006). D'autre part, l'incidence de l'hépatite C aiguë chez les HSH pris en charge à l'hôpital (ou en médecine de ville) pour leur infection à VIH a été estimée à 0,48/100 personnes-années en 2006 et 0,36/100 personnes-années en 2007 dans l'étude HEPAIG (Larsen *et al.*, 2011). Plus récemment, une étude réalisée à partir de la cohorte Dat'AIDS suggère que l'incidence des infections primaires par le VHC parmi les HSH vivant avec le VIH et liés aux soins pourrait être en augmentation : de 0,35/100 personnes-années en 2012 à 0,92/100 personnes-années en 2016 (Pradat *et al.*, 2018)

Afin d'estimer l'incidence des infections à VHC chez les HSH vivant avec le VIH durant les années suivant l'introduction des AAD, nous avons eu recours aux données de la cohorte hospitalière FHDH (*French Hospital Database on HIV*), représentative de la population infectée par le VIH et liée aux soins (avec un taux de couverture estimé à 53% des patients suivis à l'hôpital) (Mary-Krause *et al.*, 2014).

L'objectif de ce premier travail était d'estimer l'incidence primaire de l'hépatite C parmi les HSH vivant avec le VIH en France entre 2014 et 2017. Pour cela, une étude rétrospective a été conduite parmi les HSH inclus dans la cohorte hospitalière FHDH. L'incidence primaire de l'hépatite C a été calculée parmi les HSH suivis dans la cohorte entre 2014 et 2017, ayant une sérologie négative connue à l'entrée, et au moins un suivi sérologique entre 2014 et 2017. Les cas incidents ont été identifiés par la présence d'un test positif (sérologie ou charge virale) au cours du suivi alors que le test précédent était négatif. Les taux d'incidence ont été calculés en utilisant la formule suivante :

$$\text{Taux d'incidence} = \frac{\text{nombre de nouveaux cas incidents}}{\text{nombre de personnes-années suivies à risque}}$$

Au total, sur 14 273 HSH vivant avec le VIH inclus dans notre analyse, 330 cas d'infection primaire ont été identifiés entre 2014 et 2017 pour 45 866 personnes-années, ce qui correspond à une incidence de 0,72/100 personnes-années [intervalle de confiance (IC) 95% : 0,65-0,80] sur l'ensemble de la période. Mais surtout, nous montrons que l'incidence primaire de l'hépatite C a significativement diminué entre 2014 et 2017, passant de 0,98/100 personnes-années en 2014 [IC 95% : 0,81-1,19] (avec 101 infections primaires) à 0,45/100 personnes-années en 2017 [IC 95% : 0,35-0,59] (avec 54 infections primaires) ( $p < 0,0001$ ). Par ailleurs, les analyses stratifiées par âge à l'inclusion ou région d'habitation montrent que les HSH plus jeunes ont plus de chance d'être infectés par le VHC [*incidence rate ratio* (IRR) : 1,96 pour les moins de 30 ans et 1,82 pour les 30-45 ans, par rapport aux plus de 45 ans), ainsi que ceux vivant en Ile-de-France par rapport aux autres [IRR : 1,51].

En France, entre 2014 et 2016, les AAD ont dans un premier temps été réservés aux patients présentant un stade avancé de fibrose hépatique, ou quel que soit le stade de fibrose pour les patients atteints d'une comorbidité (dont la co-infection VIH). Même s'il est préférable de rester prudent avec de telles interprétations en l'absence de lien statistique clairement établi, il est intéressant de noter que la baisse de l'incidence primaire de l'hépatite C que nous observons chez les HSH vivant avec le VIH coïncide ici avec la montée en charge des AAD parmi les patients co-infectés VIH-VHC en France dès 2014-2015 (Dessaube *et al.*, 2019).

Du fait de la nature des données utilisées (qui sont issues d'une cohorte hospitalière de patients suivis pour une infection VIH et n'ont donc pas été collectées dans le but d'estimer une incidence du VHC), nous avons dû faire des hypothèses afin d'estimer les taux d'incidence. Il est par exemple très probable que les tests sérologiques VHC ne soient pas tous systématiquement rapportés dans la base de données, en particulier s'ils sont négatifs. Nous avons considéré que les patients étaient négatifs pour l'infection par le VHC tant qu'ils avaient un suivi régulier dans la cohorte et au moins un test VHC négatif de suivi renseigné entre 2014 et 2017. Par ailleurs, nous avons estimé la date d'infection comme étant : 1/ le milieu de l'intervalle entre le dernier test VHC négatif et le premier test VHC positif si cet intervalle est  $\leq 6$  mois ; 2/ la date du test VHC positif moins 3 mois si cet intervalle est  $\geq 6$  mois.

Nous avons aussi testé la robustesse et la sensibilité de nos estimations au regard des différentes hypothèses réalisées sur les éléments suivants : 1/ la date d'infection estimée ; 2/ la date de fin de suivi pour les patients considérés comme perdus de vue ; 3/ la date de fin de suivi pour les patients non perdus de vue ayant seulement des tests VHC négatifs (considérés comme VHC négatif tout au long du suivi). Pour cela, nous avons conduit 6 analyses de sensibilité visant à faire varier ces éléments un par un, afin d'estimer l'impact sur le nombre de cas incidents ou le nombre de personnes-années estimés. Nous montrons que nos résultats sont particulièrement robustes. Deux analyses de sensibilité ressortent néanmoins : 1/ considérer la date du test VHC positif comme date d'infection conduit toujours à une baisse de l'incidence de l'hépatite C au cours du temps, mais moins marquée que dans les autres



analyses ; 2/ considérer la date du dernier test VHC négatif comme date de fin de suivi pour les patients VHC négatifs tout au long du suivi conduit à un nombre de personnes-années plus faible et à un taux d'incidence du VHC constant au cours du temps.

Nos estimations vont dans le sens de celles réalisées autour de la même période parmi des HSH vivant avec le VIH aux Pays-Bas (Boerekamps *et al.*, 2018) et au Royaume-Uni (Garvey *et al.*, 2021). Néanmoins, nos résultats divergent de ceux obtenus à partir des données de la cohorte Dat'AIDS, suggérant plutôt une hausse de l'incidence (Pradat *et al.*, 2018). Puisque les centres de la cohorte Dat'AIDS sont également dans la cohorte FHDH, nous avons réalisé une analyse secondaire de vérification en sélectionnant les patients inclus dans ces centres et nos résultats restent globalement inchangés. Cela nous a conduit à penser que les différences observées avec la cohorte Dat'AIDS étaient très probablement d'ordre méthodologique. Bien que les auteurs n'aient pas fourni la méthodologie détaillée de leur analyse, les informations dont nous disposons tendent à suggérer qu'elle soit basée sur les hypothèses présentées dans nos deux analyses de sensibilité qui se distinguent le plus (voir paragraphe précédent).

Cette étude met donc en évidence une baisse de l'incidence primaire de l'hépatite C chez les HSH vivant avec le VIH en France entre 2014 et 2017. Cette conclusion ne doit toutefois pas occulter le fait que nous observons toujours une incidence élevée en 2017 par rapport à la population générale (avec 54 infections primaires en 2017 dans l'analyse principale de notre étude).

Ce travail a fait l'objet d'un poster à la CROI (*Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*) en mars 2020, et d'une publication acceptée à paraître dans *Eurosurveillance* en 2021.

## **Article 1 (accepté, *Eurosurveillance*)**

### **Titre**

“Hepatitis C virus incidence among men who have sex with men living with HIV in France: results from the French Hospital Database on HIV (ANRS CO4-FHDH) cohort study, 2014-2017”

### **Auteurs**

Mathieu Castry, Anthony Cousien, Jonathan Bellet, Karen Champenois, Gilles Pialoux, Yazdan Yazdanpanah, Dominique Costagliola, Sophie Grabar, Sylvie Deuffic-Burban

Article accepté dans la revue *Eurosurveillance* (février 2021)

## TITLE PAGE

**Title:** Hepatitis C virus incidence among men who have sex with men living with HIV in France: results from the French Hospital Database on HIV (ANRS CO4-FHDH) cohort study, 2014-2017

**Authors:** Mathieu Castry<sup>1</sup>, Anthony Cousien<sup>1</sup>, Jonathan Bellet<sup>2</sup>, Karen Champenois<sup>1</sup>, Gilles Pialoux<sup>3</sup>, Yazdan Yazdanpanah<sup>1,4</sup>, Dominique Costagliola<sup>5</sup>, Sophie Grabar<sup>5,6</sup>, Sylvie Deuffic-Burban<sup>1</sup>; for the French Hospital Database on HIV (ANRS CO4-FHDH Cohort)<sup>a</sup>

<sup>1</sup> Université de Paris, INSERM, IAME, Paris, France

<sup>2</sup> Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP), AP-HP, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Paris, France

<sup>3</sup> Sorbonne Université, Department of Infectious Diseases, APHP, Hôpital Tenon, Paris, France

<sup>4</sup> Service de maladies Infectieuses et tropicales, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France

<sup>5</sup> Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP), Paris, France

<sup>6</sup> Université de Paris, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Unit of Biostatistic and Epidemiology, Cochin hospital, Paris, France

<sup>a</sup> Members of the ANRS CO4-FHDH cohort are listed at [http://www.ccde.fr/main.php?main\\_file=fl-1171464013-677.html](http://www.ccde.fr/main.php?main_file=fl-1171464013-677.html).

**Corresponding author:** Mathieu Castry; Université de Paris, INSERM, IAME, INSERM, 16 Rue Henri Huchard, 75018, Paris, France; Tel: +33 1 57 27 75 71; E-mail: [mathieu.castry@inserm.fr](mailto:mathieu.castry@inserm.fr)

**Keywords:** HCV incidence rate; HIV; MSM; DAA; ANRS CO4-FHDH; cohort study

## ABSTRACT

**Background:** Despite the availability of highly effective direct-acting antivirals (DAAs) and the expected treatment as prevention (TasP) effect, transmission of hepatitis C virus (HCV) in men who have sex with men (MSM) associated with high-risk sexual behaviors is still ongoing.

**Aim:** The objective of this study was to estimate the incidence of primary HCV infection among MSM living with HIV in France in the post-DAA era.

**Methods:** We used data from a large French hospital cohort of persons living with HIV (ANRS CO4-FHDH), prospectively collected between 2014 and 2017. HCV incidence rates were calculated using person-time methods, among HCV-negative MSM at inclusion having serological follow-up during 2014-2017. For our analysis, follow-up stopped at December 31<sup>st</sup> 2017. Several sensitivity analyses were carried out by varying the main assumptions to assess their impact on the results.

**Results:** Of 14,273 MSM living with HIV initially HCV-seronegative, 330 acquired HCV during follow-up over 45,866 person-years (py), for an overall incidence rate estimated as 0.72/100 py (95% confidence interval (95% CI), 0.65-0.80). HCV incidence significantly decreased from 0.98/100 py (95% CI, 0.81-1.19) in 2014 to 0.45/100 py (95% CI, 0.35-0.59) in 2017 (54% decrease; 95% CI, 36-67). Most sensitivity analyses confirmed the same decreasing trend.

**Conclusion:** Our results suggested HCV primary incidence halved among MSM living with HIV over 2014-2017. This may be related to unrestricted DAA availability in France for individuals living with HIV. Further interventions, including risk reduction, are needed to reach HCV micro-elimination in MSM living with HIV.

## Introduction

Since 2000, hepatitis C virus (HCV) has been an emerging epidemic among men who have sex with men (MSM) living with HIV, especially in high-income countries [1–3]. Using data from the international CASCADE collaboration, van Santen et al. found that HCV incidence among MSM living with HIV significantly increased over 1990-2014, with some geographical variations within Europe [4]. Transmission of HCV in this population has been associated with high-risk practices such as unprotected traumatic sex (including fisting, which may cause blood contact), group sex, and drug-use behaviors [5–8]. Moreover, as acute HCV infections were essentially found among MSM living with HIV, it has also been suggested that HIV infection may eventually facilitate sexual transmission of HCV [9]. Knowing that persons living with HIV (PLHIV) experience accelerated liver disease progression [10], early HCV treatment has been recommended [11,12].

The advent of highly effective, direct-acting antiviral (DAA) therapy for HCV, with sustained viral response (SVR) exceeding 90% in both HCV monoinfected and HIV/HCV coinfecting populations [13,14], shorter treatment duration, and high tolerance, raises the possibility of HCV elimination. In this context, the World Health Organization (WHO) issued HCV elimination targets, including a 90% reduction in HCV incidence by 2030 (relative to 2015) [15], and France settled this objective for 2025 [16]. In France, from 2014 to mid-2016, the use of 2nd-generation DAAs (particularly effective and well tolerated) was restricted to HCV-infected patients with severe fibrosis stage except in patients with comorbidities (including HIV coinfection) in whom treatment was available regardless of fibrosis stage. A study published in 2019 reported that DAA scale-up increased sooner among PLHIV, especially between 2014 and 2015 (89% increase in the number of PLHIV initiating DAA therapy) [17].

In this favorable context, it is interesting to assess the trend of HCV incidence in order to determine the impact of DAAs on the epidemic and estimate the potential room for improvement. In view of this, and to better inform public health strategies, the objective of this study was to estimate the incidence of primary HCV infection among MSM living with HIV enrolled in the French Hospital Database on HIV (ANRS CO4-FHDH) over 2014-2017 (i.e. post-DAA era).

## Methods

### *Study population*

We used data from the ANRS CO4-FHDH. The ANRS CO4-FHDH is a French nationwide, open cohort created in 1989 to follow PLHIV managed in 175 public hospitals distributed throughout France. The population followed in the ANRS CO4-FHDH is representative of the PLHIV receiving medical care in France [18]. Individuals were included in the ANRS CO4-FHDH cohort if they had a documented HIV-1 or HIV-2 infection and were follow-up in a FHDH participating center [18]. Standardized variables are collected at each outpatient visit or hospital admission during which a new clinical manifestation is diagnosed, a new treatment is prescribed or a change in biological markers is noted, and/or at least every 6 months.

For the present study, incident HCV infection was assessed among men who meet the following criteria: (1) recorded as having acquired HIV through sex between men (regardless of injecting drug use), (2) at least one clinic visit between 2014 and 2017, (3) with a baseline negative anti-HCV test in the two years preceding the date of inclusion in the analysis and (4) at least one subsequent HCV test between 2014 and 2017. Individuals were considered lost to follow-up (LTFU) if they had no clinic visit for 18 months [19].

### *HCV primary incidence calculation*

Follow-up time was calculated from January 1<sup>st</sup> 2014, FHDH enrollment, or last clinic visit preceding the first negative anti-HCV test (for individuals with unknown HCV status at inclusion). Follow-up duration was calculated until death, LTFU, December 31<sup>st</sup> 2017, or the date of HCV infection (see details below), whichever occurred first.

Incident HCV infection was based on any positive HCV test (RNA and/or antibodies) during follow-up. Only the first observed HCV infection was included in the analysis. Current guidelines recommend HCV screening at least every 6 months among MSM living with HIV in France [20]. Based on this information and assuming that testing pattern did not change during the study period, the date of HCV

infection among MSM who acquired HCV during follow-up was estimated as the midpoint between the last HCV negative and first HCV positive test when the test interval was  $\leq 6$  months. If the test interval was  $> 6$  months, we assumed that the date of infection was the date of first positive HCV test minus 3 months (i.e. half the recommended testing interval). HCV negative status was assigned to individuals with at least one HCV negative test and never tested HCV positive throughout follow-up, discontinued on December 31<sup>st</sup> 2017. This was based on the assumption that negative HCV tests were not systematically reported, due to the nature of data (hospital database). Thus, we considered that individuals were still at risk as long as they were regularly followed in the ANRS CO4-FHDH cohort. For patients LTFU, follow-up was ceased 6 months after last clinic visit before LTFU.

The incidence rate was calculated as the number of incident infections divided by the number of person-years (py) at risk to acquire HCV. We estimated overall and yearly HCV primary infection incidence rates between 2014 and 2017. Ninety-five percent confidence intervals were calculated using exact Poisson confidence limits. We used Poisson regression to test for the trend in HCV incidence over calendar-time. Additional analyses were performed to estimate the incidence rates with the following characteristics: age at inclusion ( $<30$ , 30-45,  $>45$  years), geographical region of living (Paris area (Ile-de-France) or other).

### *Sensitivity analyses*

We performed six sensitivity analyses to assess the impact of our main assumptions on incidence rate estimations.

As the interval between the last HCV negative and first HCV positive test could have been long – bringing uncertainty regarding the date of infection – we considered two situations in the main analysis (test interval lower or higher than 6 months). To assess the impact of this hypothesis, we first performed two analyses:

- Sensitivity analysis 1: date of infection = the date of first HCV positive test, regardless of the test interval;

- Sensitivity analysis 2: date of infection = midpoint between the last negative and first positive HCV test, regardless of the test interval.

Second, regarding LTFU individuals, compared to 6 months after last clinic visit before LTFU in the main analysis, we considered:

- Sensitivity analysis 3: end of follow-up = 12 months after last clinic visit before LTFU;
- Sensitivity analysis 4: end of follow-up = date of last clinic visit before LTFU.

Third, as the incidence rate is highly sensitive to the number of py at risk to acquire HCV, we assessed two different ending dates for HCV negative individuals with continued follow-up in the ANRS CO4-FHDH cohort (compared to December 31<sup>st</sup> 2017 in the main analysis):

- Sensitivity analysis 5: end of follow-up = date of last clinic visit;
- Sensitivity analysis 6: end of follow-up = date of last negative HCV test.

**Supplementary figures S1, S2 and S3** provide graphical illustrations of the assumptions used in the different analyses and their impact on follow-up time estimation.

The analyses were performed using SAS version 9.4 software (SAS Institute, Cary, North Carolina).

#### *Ethical statement*

The ANRS CO4-FHDH cohort was approved by the French data protection authority (CNIL – Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés) on 27 November 1991 (Journal Officiel, 17 January 1992). All volunteers gave written informed consent to participate.



## Results

### *Patients*

Since 1989, the ANRS CO4-FHDH cohort included 65,332 MSM living with HIV. Among them, 40,291 MSM living with HIV had at least one clinic visit over 2014-2017 and 38,414 (95%) had at least one anti-HCV test result (**Figure 1**). Among them, 2,113 were already HCV-infected at study entry (5.5%). Of the remaining 36,301 initially HCV-seronegative at inclusion, 13,265 were excluded because HCV-seronegative test was considered out of date (i.e. > 2 years). At least one serological result was available over 2014-2017 for 15,725 of the initially HCV-negative patients. Finally, after excluding patients LTFU before 2014, a total of 14,273 MSM living with HIV were included in the analysis. Characteristics of the patients are described in **Table 1**. Their median age was 44 years (Interquartile range – IQR=35-52). Individuals received a HCV serology a median of 3 (IQR=2-4) times over 2014-2017, with a median testing interval of 11.6 (IQR: 7.7-16.1) months.

**Figure 1. Flow diagram of the study population selection for the HCV incidence analysis, France, 2014-2017 (n=14,273 patients selected).** The grey boxes depict MSM whose data were excluded from the analysis.

**Table 1. Main characteristics of the MSM living with HIV from the ANRS CO4-FHDH cohort included in the present analysis, France, 2014-2017 (n=14,273 patients selected).**

<b>Characteristics</b>	<b>Total (n=14,273)</b>
<b>Age at inclusion in the analysis (years)</b>	44 (IQR: 35-52)
<b>Time between HIV diagnosis and inclusion in the analysis (years)</b>	6.5 (IQR: 1.4-16.8)
<i><b>HIV transmission group</b></i>	
MSM	14,198 (99.5%)
MSM + IDU	75 (0.5%)
<i><b>HIV serology</b></i>	
HIV-1	14,251 (99.8%)
HIV-2	8 (0.1%)
HIV-1 and HIV-2	14 (0.1%)
<b>Antiretroviral treatment at inclusion in the analysis<sup>a</sup></b>	11,914 (83.5%)
<b>Antiretroviral treatment at the end of follow-up<sup>b</sup></b>	14,117 (98.9%)
<b>AIDS prior to inclusion in the analysis</b>	2,464 (17.3%)
<b>HIV viral load &lt;50 copies/ml at inclusion in the analysis<sup>c</sup></b>	9,569 (71.6%)
<b>CD4 cell count (cells/μl) at inclusion in the analysis<sup>d</sup></b>	609 (IQR: 441-798)

**Notes:** Data are presented as: count (percentage) or median (interquartile range).

<sup>a</sup> Treatment initiation occurring before the date of inclusion in the analysis.

<sup>b</sup> Treatment initiation occurring before the end of follow-up in the analysis.

<sup>c</sup> Last viral load measure in the 12 months before the date of inclusion in the analysis. Data available for 13,361 patients (93.6%)

<sup>d</sup> Last Lymphocyte T CD4 measure in the 12 months before the date of inclusion in the analysis. Data available for 13,501 patients (94.6%).

Abbreviations: MSM, men who have sex with men; IDU, injecting drug user; AIDS, Acquired ImmunoDeficiency Syndrome.

### *Hepatitis C virus incidence*

These MSM living with HIV accounted for a total of 45,866 py of follow-up and the median follow-up time was 4 years (IQR = 2-4). With 330 new incident HCV infections, the estimate of the overall incidence rate was 0.72/100 py (95% confidence interval (95% CI), 0.65-0.80). The absolute number of new infections continuously declined over time, 101 occurred in 2014, 94 in 2015, 81 in 2016, and 54 in 2017. Annual incidence trends are presented in the first part of **Table 2** and in **Figure 2**.

Incidence rates of first HCV infections significantly decreased (Poisson regression,  $p$  trend < 0.0001) over time, from 0.98/100 py (95% CI, 0.81-1.19) in 2014 to 0.45/100 py (95% CI, 0.35-0.59) in 2017 (resulting in a 54% decrease; 95% CI, 36-67). Some differences were observed when stratifying by age or geographical region (**Figures 3 and 4**). Younger MSM were more likely to experience HCV infection, whether <30 vs. >45 years (incidence rate ratio (IRR), 1.96,  $p$ -value < 0.0001) or 30-45 vs. >45 years (IRR, 1.82,  $p$ -value < 0.0001). HCV incidence decreased over time in all age groups, although this was not significant for those under 30 at inclusion ( $p$ =0.0522). Similarly, HCV incidence rate was higher among those living in Paris area compared to those living in other French regions (IRR, 1.51,  $p$ -value=0.0003).

**Figure 2. Hepatitis C virus incidence among MSM living with HIV from the ANRS CO4-FHDH cohort. France, 2014-2017 (n=14,273 patients selected).** Whiskers represent 95% confidence intervals of the point estimate. \*  $p$  trend over 2014-2017 (Poisson regression)

**Figure 3. Hepatitis C virus incidence among MSM living with HIV from the ANRS CO4-FHDH cohort, by age group. France, 2014-2017 (n=14,273 patients selected).** Whiskers represent 95% confidence intervals of the point estimate.  $p$  trend values over 2014-2017 were obtained with Poisson regression.

**Figure 4. Hepatitis C virus incidence among MSM living with HIV from the ANRS CO4-FHDH cohort, by geographical region. France, 2014-2017 (n=14,273 patients selected).** Whiskers represent 95% confidence intervals of the point estimate.  $P$ -trend values over 2014-2017 were obtained with Poisson regression.

**Table 2. Hepatitis C virus incidence among MSM living with HIV from the ANRS CO4-FHDH cohort, yearly and overall; main and sensitivity analyses. France, 2014-2017 (n=14,273 patients selected).**

Year	Person-years	Number of infections	Incidence/100 py [95% CI]	Trend (p-value)
<i>Main analysis</i>				
2014	10,308	101	0.98 [0.81-1.19]	p<0.0001
2015	11,455	94	0.82 [0.67-1.00]	
2016	12,100	81	0.67 [0.54-0.83]	
2017	12,003	54	0.45 [0.35-0.59]	
2014-2017	45,866	330	0.72 [0.65-0.80]	
<i>Sensitivity analysis 1: date of infection = date of first positive HCV test*</i>				
2014	10,330	104	1.01 [0.83-1.22]	p<0.0001
2015	11,474	97	0.85 [0.69-1.03]	
2016	12,118	86	0.71 [0.57-0.88]	
2017	12,015	67	0.56 [0.44-0.71]	
2014-2017	45,938	354	0.77 [0.69-0.86]	
<i>Sensitivity analysis 2: date of infection = midpoint between the last negative and first positive HCV test*</i>				
2014	10,273	114	1.11 [0.92-1.33]	p<0.0001
2015	11,414	86	0.75 [0.61-0.93]	
2016	12,076	65	0.54 [0.42-0.69]	
2017	11,994	37	0.31 [0.22-0.43]	
2014-2017	45,757	302	0.66 [0.59-0.74]	
<i>Sensitivity analysis 3: end of follow-up for LTFU patients = 12 months after last clinic visit before LTFU†</i>				
2014	10,538	102	0.97 [0.80-1.18]	p<0.0001
2015	11,657	95	0.81 [0.67-1.00]	
2016	12,376	81	0.65 [0.52-0.81]	
2017	12,094	54	0.45 [0.34-0.58]	
2014-2017	46,665	332	0.71 [0.64-0.79]	
<i>Sensitivity analysis 4: end of follow-up for LTFU patients = date of last clinic visit before LTFU†</i>				
2014	10,082	101	1.00 [0.82-1.22]	p<0.0001
2015	11,215	94	0.84 [0.69-1.03]	
2016	11,862	81	0.68 [0.55-0.85]	
2017	12,003	54	0.45 [0.35-0.59]	
2014-2017	45,162	330	0.73 [0.66-0.81]	
<i>Sensitivity analysis 5: end of follow-up for HCV negative patients with continued follow-up in the cohort = date of last clinic visit‡</i>				
2014	10,272	101	0.98 [0.81-1.19]	p=0.0008
2015	11,322	94	0.83 [0.68-1.02]	
2016	11,803	81	0.69 [0.55-0.85]	
2017	9,041	54	0.60 [0.45-0.77]	
2014-2017	42,437	330	0.78 [0.70-0.86]	
<i>Sensitivity analysis 6: end of follow-up for HCV negative patients with continued follow-up in the cohort = date of last negative HCV test‡</i>				
2014	9,849	101	1.03 [0.84-1.25]	p=0.4579
2015	9,848	94	0.95 [0.78-1.17]	
2016	8,627	81	0.94 [0.76-1.17]	
2017	4,279	54	1.26 [0.97-1.65]	
2014-2017	32,602	330	1.01 [0.91-1.13]	

**Notes:** In main analysis, \* date of infection = midpoint between the last negative and the first positive HCV test when the interval was  $\leq 6$  months, or the date of first positive HCV test minus 3 months when  $> 6$  months; † end of follow-up for LTFU patients = 6 months after last clinic visit before LTFU; ‡ end of follow-up for HCV negative patients with continued follow-up in the cohort = December 31st 2017. CI=Confidence Interval, py= Person-years, LTFU=Lost to follow-up.

### *Sensitivity analyses*

Results for the sensitivity analyses are presented in the second part of **Table 2**. Assuming the time of infection to be the date of first positive HCV test (sensitivity analysis 1), similar results to those of the main analysis were observed; the only notable difference was for the incidence rate in 2017: 0.56/100 py, compared to 0.45/100 py in the main analysis reflecting more HCV infections estimated in 2017 for sensitivity analysis 1. In the sensitivity analysis using the midpoint between the last negative and first positive HCV test to estimate the date of infection (sensitivity analysis 2), we observed a lower overall incidence rate between 2014 and 2017 (0.66/100 py, compared to 0.72/100 py in the main analysis) and a more marked decline over time. Indeed, HCV incidence decreased from 1.11/100 py in 2014 to 0.31/100 py in 2017. Overall and annual estimates for HCV incidence changed very slightly when assuming a different ending date for LTFU patients; i.e. 12 months after last clinic visit (sensitivity analysis 3) or at the date of last clinic visit (sensitivity analysis 4) before LTFU. When follow-up was censored at the date of last clinic visit instead of December 31<sup>st</sup> 2017 for HCV negative individuals with continued follow-up in the cohort (sensitivity analysis 5), the overall incidence was slightly higher, mainly due to the incidence rate in 2017: 0.60/100 py, compared to 0.45/100 py in the main analysis. Finally, the greatest differences were obtained in the sensitivity analysis 6 that estimated end of follow-up for HCV negative individuals with continued follow-up as the date of last negative HCV test. Overall incidence rate was 1.01/100 py, much higher than for the main analysis. Annual incidence trend was stable ( $p$  trend=0.46): it decreased slightly from 1.03/100 py in 2014 to 0.94/100 py in 2016, and then increased to 1.26/100 py in 2017.

## Discussion

The present study has estimated the incidence of HCV over 2014-2017 in a large cohort of MSM living with HIV in France. We observed a significant decrease in HCV primary incidence, from 0.98 to 0.45/100 py. The most pronounced decrease in HCV incidence was observed over the last year (33% reduction between 2016 and 2017).

Our results coincide with scale-up of DAAs observed in France since 2014 among PLHIV [17]. Such decrease in HCV incidence has already been reported as a possible consequence of HCV treatment scaling-up in other settings. In the Netherlands, DAAs became widely available in 2015, and two prospective studies among MSM living with HIV in 2014 and 2016 reported a 51% fall in HCV incidence between 2014 and 2016 [21]. Interestingly, a study published in 2020 analyzing phylogenetic HCV strains among HIV-infected MSM diagnosed with HCV subtype 4d during a 2003-2007 HCV outbreak highlighted the existence of close links between the French and Netherlands MSM communities [22]. Additionally, a decreasing trend was observed among MSM living with HIV in the United Kingdom over 2013-2018 [23]. Our study shows similar trends, even though we have to be cautious with such comparison because of potential differences in population, cohort design and methods. Furthermore, we cannot fully rule out that the observed decrease in HCV incidence is due to changes in risk behavior. However, a study published in 2018 found that inconsistent condom use with casual partners increased between 2000 and 2017 among HIV-infected MSM enrolled in the French ANRS PRIMO cohort [24]. Similar trends were observed with regards to the number of syphilis cases among HIV-infected MSM in the Netherlands [21] and Switzerland [25]. Therefore, it is rather unlikely to be the result of reduced sexual risk behaviors, although more evidence is needed, particularly on risk behaviors directly associated with HCV transmission in this population. In all cases, although treatment scale-up would produce further reductions in HCV incidence, it would reach the WHO HCV elimination target only in combination with risk reduction [26].

By contrast, a previous work by Pradat et al [27] found an increase in HCV incidence between 2012 and 2016 among French MSM living with HIV using data from the Dat'AIDS cohort (a prospective cohort of PLHIV from a subset of 15 FHDH centers). However, we replicated our analyses after

selecting patients followed in the Dat'AIDS centers (see Supplementary Table S1). While the incidence appears more stable between 2015 and 2016, our overall conclusions remained unchanged, suggesting that differences obtained compared to Pradat et al. are likely due to differences in methodological choices. Although they did not provide a detailed methodology for their analysis, it appears that it was based on the assumptions that we tested in sensitivity analyses 1 (resulting in a higher number of new infections, especially in 2017) and 6 (resulting in a lower number of person-years, decreasing over time).

Several studies have observed high reinfection incidence rates among MSM living with HIV [21–24]. We did not estimate HCV reinfections as we lacked of reliable data regarding HCV treatment, although this is an important issue that needs to be addressed as this could sustain the epidemic. Indeed, one cannot exclude that some HCV treatments were initiated in hepatology units without being registered in the database. However, the global incidence is mainly driven by the primary incidence. Likewise, the analysis did not include HIV-negative MSM, notably those receiving preexposure prophylaxis (PrEP) in whom high incidence of HCV has been reported in France [28,29]. For instance, an acute HCV incidence rate of 1.40/100 py was found between 2012 and 2016 among at-risk HIV-negative MSM enrolled in the ANRS IPERGAY PrEP trial [30]. Given that both populations are closely related high-risk groups and share HCV transmission networks [31,32] this could impact the HCV epidemic among HIV-positive MSM and thereby halt the progress towards HCV elimination, showing the need to strengthen secondary prevention interventions to sustain this decrease. However, estimates of HCV incidence trends among HIV-negative MSM would be needed.

Our study has a number of limitations. First, we used hospital-based data that we know are imperfectly reported and not primarily collected for our purpose. Indeed, as many recent cohorts, ANRS CO4-FHDH is a clinical cohort in which individuals are followed as they access hospital care. The timing and the type of data collected depends on patients' care and not necessarily on research purposes. This is different from the classic interval cohort design predetermined by investigators in which individuals are followed at specified intervals regardless of the medical needs of the participants [33]. This introduces issues that need to be addressed in the analysis. Here, this was particularly the case for



negative anti-HCV tests that were likely underreported given the clinical cohort design. This led us to make a number of assumptions to overcome this underreporting. Thus, we may have potentially underestimated the incidence rate by assuming that individuals tested HCV-negative at least once during the study period and never tested HCV positive remained HCV negative as long as they had regular clinic visits in the cohort. However, this assumption was based on existing guidelines regarding follow-up and HCV testing frequency among MSM living with HIV in France. Second, we cannot rule out a possible bias linked to heterogeneity in data reporting between centers. Third, our study has limited value to understand disease etiology as we lacked data on potential exposures, especially pertaining to risk behaviors: sexual practices, use of drugs in sexual context (chemsex, slamsex), ongoing injecting drug use.

The main strength of our study is the large size of the study population and its representativeness. Moreover, we considered various sensitivity analyses to overcome the possible biases associated with the nature of the data in order to obtain valid and reliable estimates of HCV incidence. Our conclusions remained robust: all analyses showed a decline in HCV incidence over calendar period (steeper in sensitivity analysis 2), except for one (sensitivity analysis 6). Indeed, using the date of last negative HCV test as the end of follow-up for HCV negative individuals, closer to the method used by Pradat et al. [27], led to a stable incidence estimates over 2014-2017 ( $p$  trend=0.46). However, this assumption seems unlikely since negative tests may not be systematically reported in hospital-based data. This method leads to shorter follow-up time for MSM remaining HCV-negative throughout follow-up. Consequently, this is likely to overestimate HCV incidence and highlights the importance and the need to be thoughtful about the data reported, as well as the data potentially omitted.

## **Conclusion**

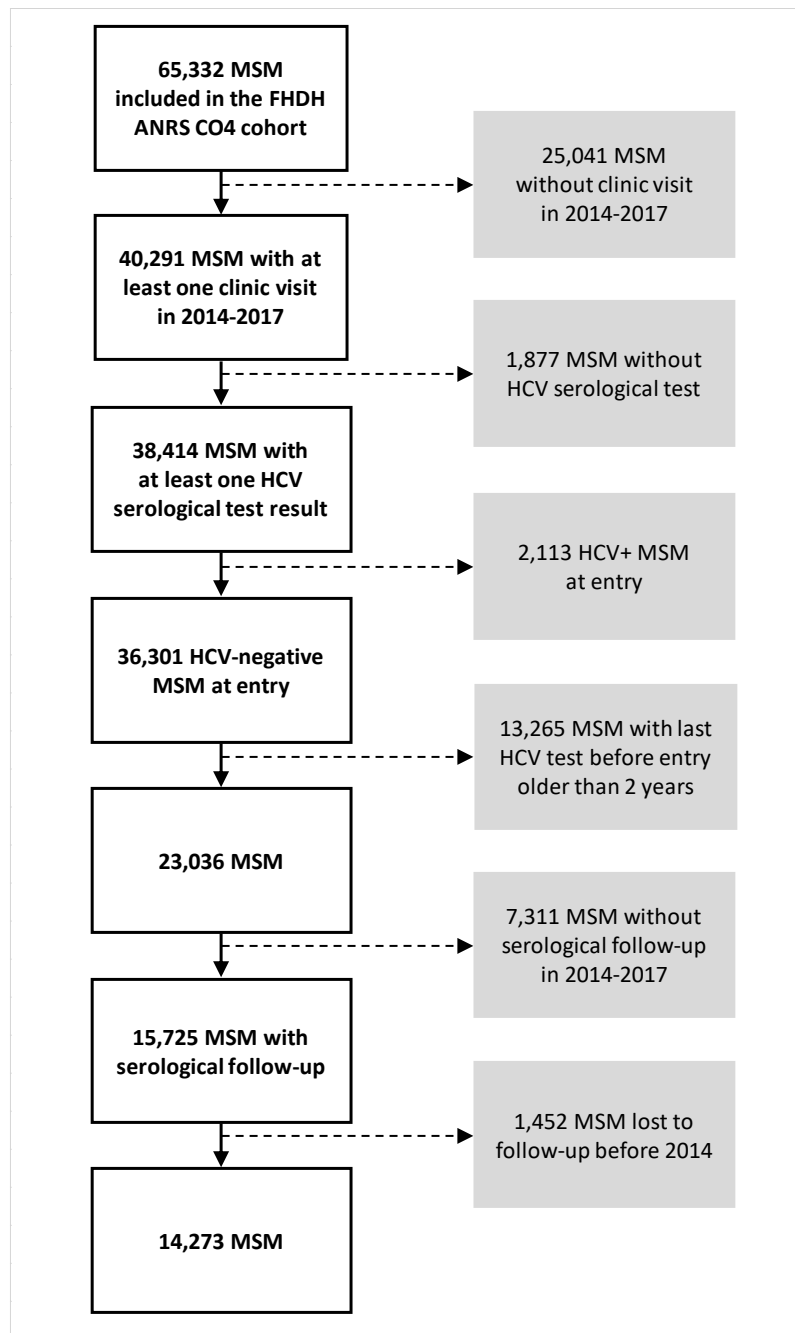
We observed a strong decrease in primary HCV infections among MSM living with HIV in France over 2014-2017. This may be related to a concomitant and continuous scaling-up in DAA use, which was especially marked in HIV-HCV coinfecting individuals. Possible changes in risk reduction could also contribute to such decrease in HCV incidence. Enhanced vigilance is required to monitor HCV incidence and determine what prevention tools are needed to reach micro-elimination of the HCV epidemic in this population.

## References

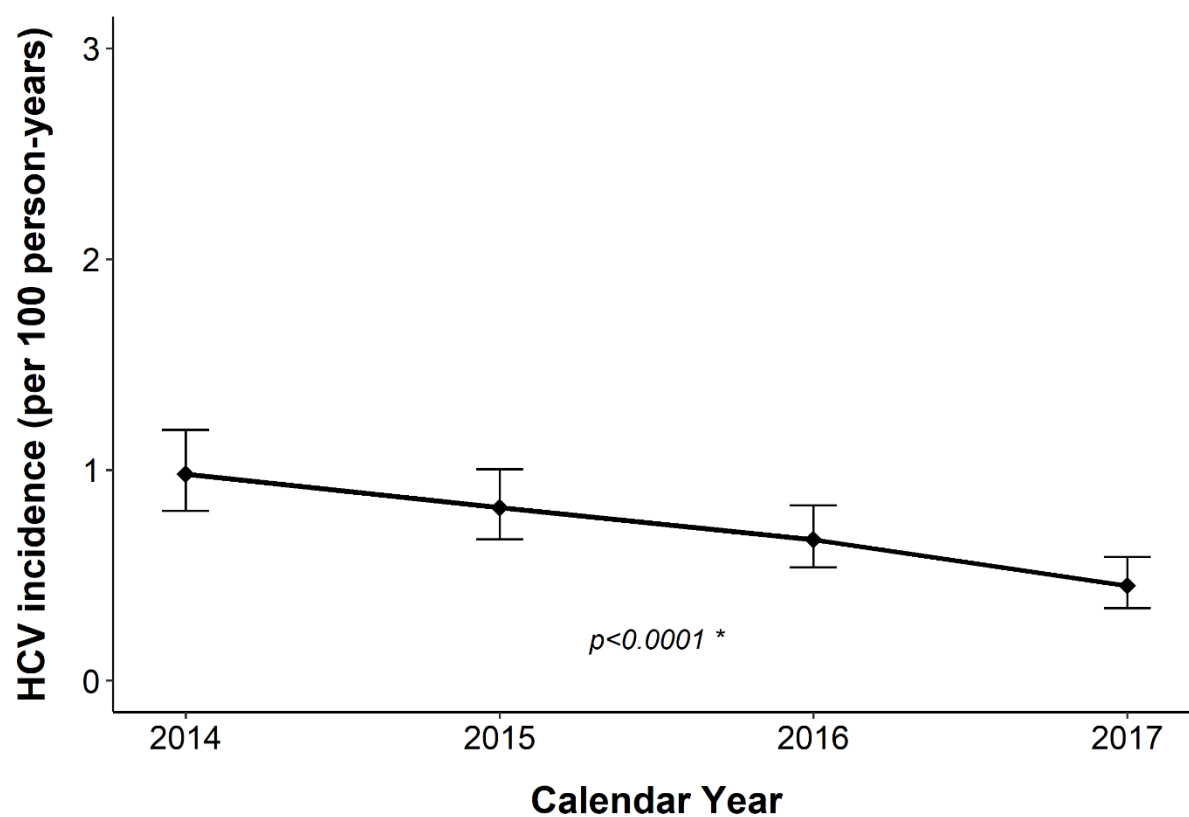
1. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men: AIDS. 2015 Nov;29(17):2335–45.
2. van der Helm JJ, Prins M, del Amo J, Bucher HC, Chêne G, Dorrucchi M, et al. The hepatitis C epidemic among HIV-positive MSM: incidence estimates from 1990 to 2007: AIDS. 2011 May;25(8):1083–91.
3. van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, Bhagani S, et al. Evidence of a Large, International Network of HCV Transmission in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men. Gastroenterology. 2009 May;136(5):1609–17.
4. van Santen DK, van der Helm JJ, Del Amo J, Meyer L, D’Arminio Monforte A, Price M, et al. Lack of decline in hepatitis C virus incidence among HIV-positive men who have sex with men during 1990–2014. Journal of Hepatology. 2017 Aug;67(2):255–62.
5. Larsen C, Chaix M-L, Le Strat Y, Velter A, Gervais A, Aupérin I, et al. Gaining greater insight into HCV emergence in HIV-infected men who have sex with men: the HEPAIG Study. PLoS One. 2011;6(12):e29322.
6. Vanhommerig JW, Lambers FAE, Schinkel J, Geskus RB, Arends JE, van de Laar TJW, et al. Risk Factors for Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men: A Case-Control Study. Open Forum Infectious Diseases. 2015 Sep 1;2(3).
7. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. AIDS. 2007 May 11;21(8):983–91.
8. Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, Schinkel J, Heijman T, Coutinho RA, et al. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic: AIDS. 2009 Jul;23(12):F1–7.
9. van de Laar TJW, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. AIDS. 2010 Jul 31;24(12):1799–812.
10. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. AIDS. 2008 Oct 1;22(15):1979–91.
11. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2015 du rapport 2013. 2015 [cited 2020 Apr 8]; Available from: [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2015/10/experts-vih\\_actualisation2015.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2015/10/experts-vih_actualisation2015.pdf)
12. Ryom L, Boesecke C, Gisler V, Manzardo C, Rockstroh J, Puoti M, et al. Essentials from the 2015 European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons. HIV Med. 2016 Feb;17(2):83–8.
13. Bischoff J, Rockstroh JK. Are there any challenges left in hepatitis C virus therapy of HIV-infected patients? International Journal of Antimicrobial Agents. 2018 Aug;105527.

14. Sikavi C, Chen PH, Lee AD, Saab EG, Choi G, Saab S. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection in the era of direct-acting antiviral agents: No longer a difficult-to-treat population. *Hepatology*. 2018;67(3):847–57.
15. World Health Organization. Global Health Sector Strategy On Viral Hepatitis 2016-2021, Towards Ending Viral Hepatitis. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2016;
16. Comité interministériel pour la santé. Priorité prévention : rester en bonne santé tout au long de sa vie, 2018-2022. 2018 [cited 2020 Apr 8]; Available from: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_national\\_de\\_sante\\_publique\\_\\_psnp.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_de_sante_publique__psnp.pdf)
17. Dessauce C, Semenzato L, Rachas A, Barthélémy P, Lavin L, Comboroure J-C, et al. Les antiviraux à action directe dans le traitement de l'hépatite C chronique : retour sur quatre ans de prise en charge par l'assurance maladie (janvier 2014-décembre 2017). *Bull Epidemiol Hebd*. 2019;24–25:502–9.
18. Mary-Krause M, Grabar S, Lièvre L, Abgrall S, Billaud E, Boué F, et al. Cohort Profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol*. 2014 Oct;43(5):1425–36.
19. Fournier AL, Yazdanpanah Y, Verdon R, Lariven S, Mackoumbou-Nkouka C, Phung B-C, et al. Incidence of and risk factors for medical care interruption in people living with HIV in recent years. Yotebieng M, editor. *PLoS ONE*. 2019 Mar 13;14(3):e0213526.
20. AFEF. Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France. 2018 [cited 2020 Nov 25]; Available from: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf>
21. Boerekamps A, van den Berk GE, Lauw FN, Leyten EM, van Kasteren ME, van Eeden A, et al. Declining Hepatitis C Virus (HCV) Incidence in Dutch Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex With Men After Unrestricted Access to HCV Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 Apr 17;66(9):1360–5.
22. Visseaux B, Hué S, Le Hingrat Q, Salmona M, Lebourgeois S, Delaugerre C, et al. Phylogenetic investigation of HCV-4d epidemic in Paris MSM HIV population reveals a still active outbreak and a strong link to the Netherlands. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jun;26(6):785.e1-785.e4.
23. Garvey LJ, Cooke GS, Smith C, Stingone C, Ghosh I, Dakshina S, et al. Decline in Hepatitis C Virus (HCV) Incidence in Men Who Have Sex With Men Living With Human Immunodeficiency Virus: Progress to HCV Microelimination in the United Kingdom? *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Mar 25;ciaa021.
24. Champenois K, Seng R, Persoz A, Essat A, Gaud C, Laureillard D, et al. Calendar trends in sexual behaviours in a cohort of HIV-infected MSM at the era of treatment as prevention of HIV infection. *AIDS*. 2018 Aug 24;32(13):1871–9.
25. Roth JA, Franzeck FC, Balakrishna S, Lautenschlager S, Thurnheer MC, Trellu LT, et al. Repeated Syphilis Episodes in HIV-Infected Men Who Have Sex With Men: A Multicenter Prospective Cohort Study on Risk Factors and the Potential Role of Syphilis Immunity. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Jan;7(1):ofaa019.
26. Castry M, Cousien A, Supervie V, Velter A, Ghosn J, Paltiel AD, et al. Impact of test-and-treat and risk reduction strategies on HCV transmission among MSM living with HIV in France: a modelling approach. *Gut*. 2020 Oct 27;

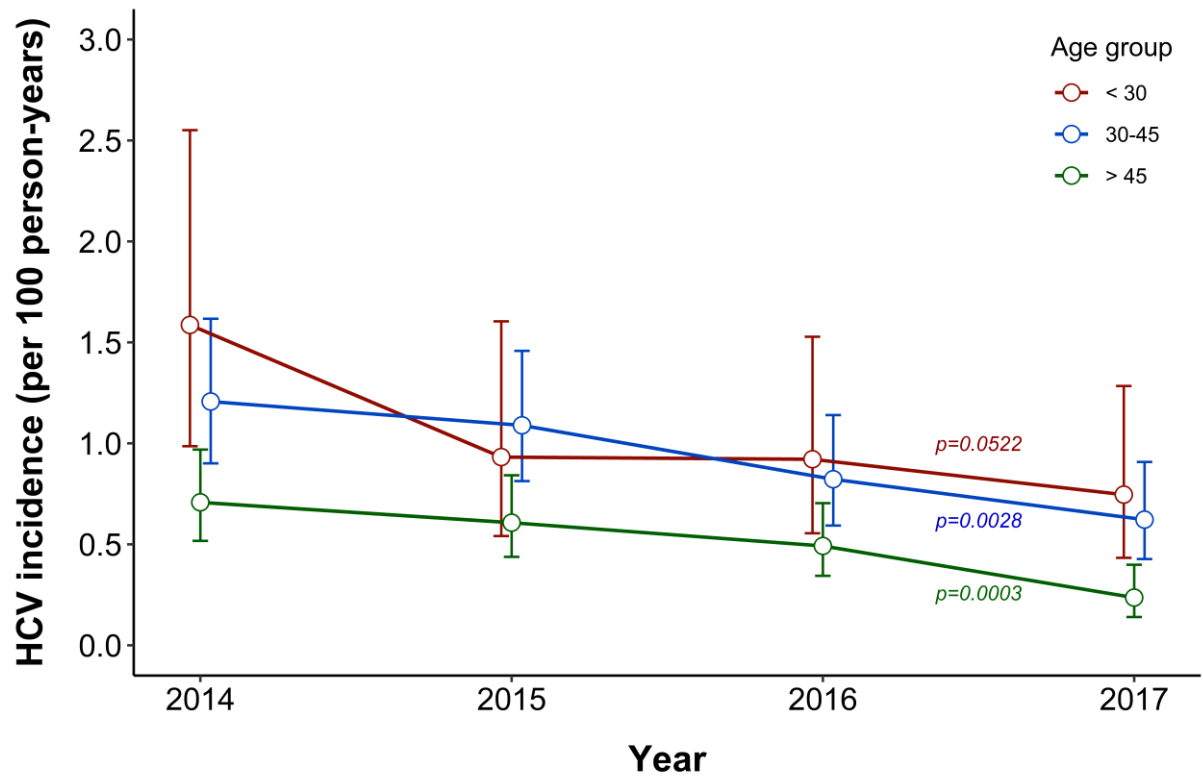
27. Pradat P, Huleux T, Raffi F, Delobel P, Valantin M-A, Poizot-Martin I, et al. Incidence of new hepatitis C virus infection is still increasing in French MSM living with HIV. *AIDS*. 2018 May 15;32(8):1077–82.
28. Cotte L, Cua E, Reynes J, Raffi F, Rey D, Delobel P, et al. Hepatitis C virus incidence in HIV-infected and in preexposure prophylaxis (PrEP)-using men having sex with men. *Liver Int*. 2018 Oct;38(10):1736–40.
29. Ramière C, Charre C, Mialhes P, Bailly F, Radenne S, Uhres A-C, et al. Patterns of Hepatitis C Virus Transmission in Human Immunodeficiency Virus (HIV)–infected and HIV-negative Men Who Have Sex With Men. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Nov 27;69(12):2127–35.
30. Gras J, Mahjoub N, Charreau I, Cotte L, Tremblay C, Chas J, et al. Early diagnosis and risk factors of acute hepatitis C in high-risk MSM on preexposure prophylaxis: *AIDS*. 2020 Jan;34(1):47–52.
31. Hoornenborg E, Coyer L, Boyd A, Achterbergh RCA, Schim van der Loeff MF, Bruisten S, et al. High incidence of HCV in HIV-negative men who have sex with men using pre-exposure prophylaxis. *Journal of Hepatology*. 2020 May;72(5):855–64.
32. Nguyen T, Delaugerre C, Valantin M-A, Amiel C, Netzer E, L'yavanc T, et al. Shared HCV Transmission Networks Among HIV-1–Positive and HIV-1–Negative Men Having Sex With Men by Ultradeep Sequencing: *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2019 Sep;82(1):105–10.
33. Lau B, Gange SJ, Moore RD. Interval and Clinical Cohort Studies: Epidemiological Issues. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2007 Jun;23(6):769–76.



**Figure 1. Flow diagram of the study population selection for the HCV incidence analysis, France, 2014-2017 (n=14,273 patients selected).** The grey boxes depict MSM whose data were excluded from the analysis.

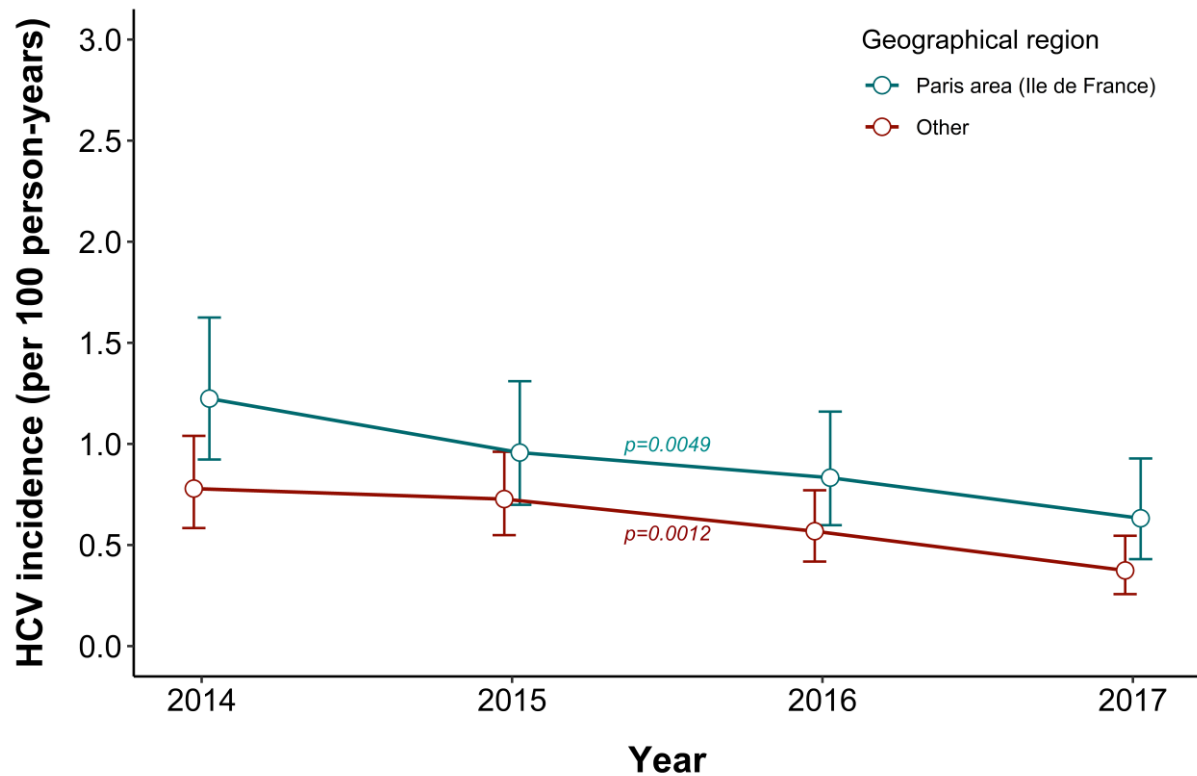


**Figure 2. Hepatitis C virus incidence among MSM living with HIV from the ANRS CO4-FHDH cohort. France, 2014-2017 (n=14,273 patients selected).** Whiskers represent 95% confidence intervals of the point estimate. \* p trend over 2014-2017 (Poisson regression)



**Figure 3. Hepatitis C virus incidence among MSM living with HIV from the ANRS CO4-FHDH cohort, by age group. France, 2014-2017 (n=14,273 patients selected).** Whiskers represent 95% confidence intervals of the point estimate. p trend values over 2014-2017 were obtained with Poisson regression.





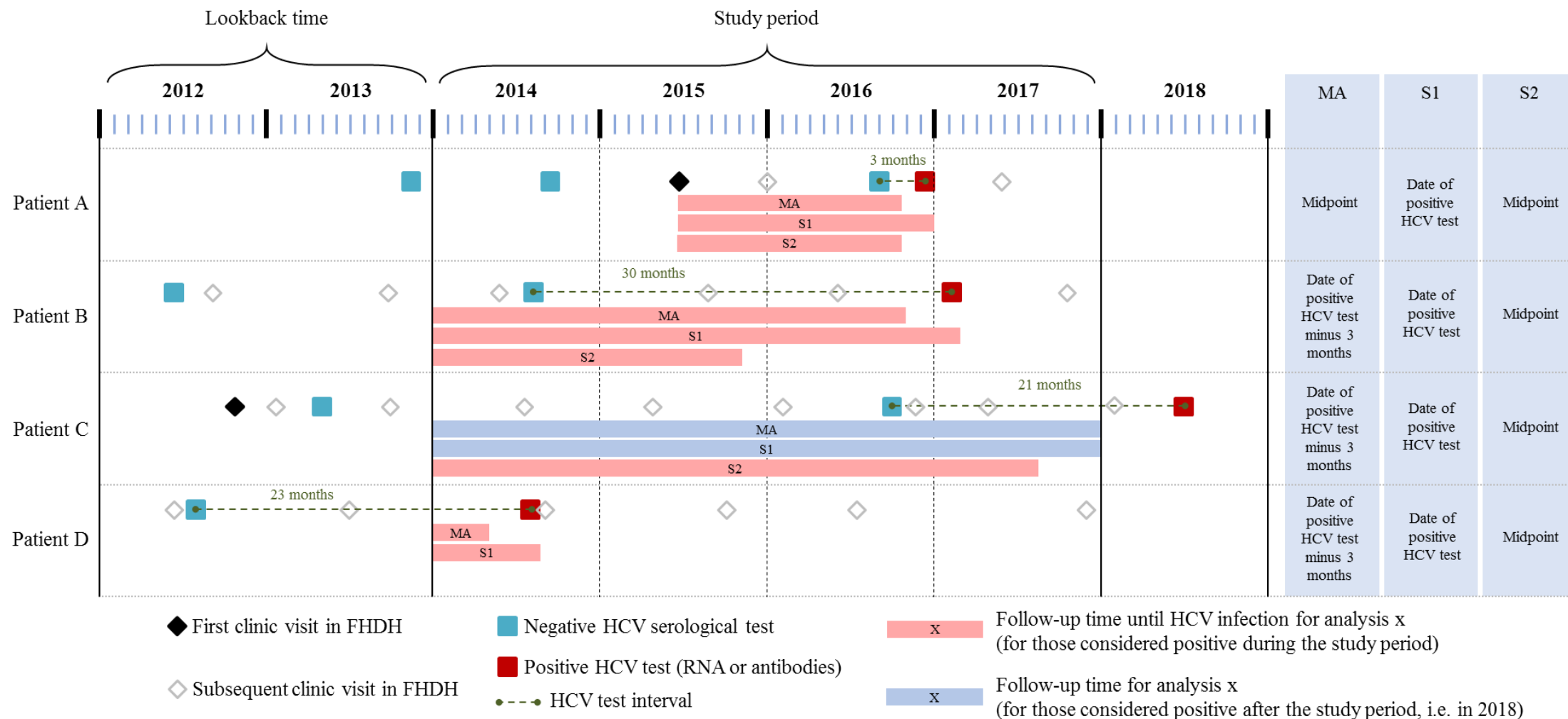
**Figure 4. Hepatitis C virus incidence among MSM living with HIV from the ANRS CO4-FHDH cohort, by geographical region. France, 2014-2017 (n=14,273 patients selected).** Whiskers represent 95% confidence intervals of the point estimate. P-trend values over 2014-2017 were obtained with Poisson regression.

## Annexes

### **Supplementary materials to the article:**

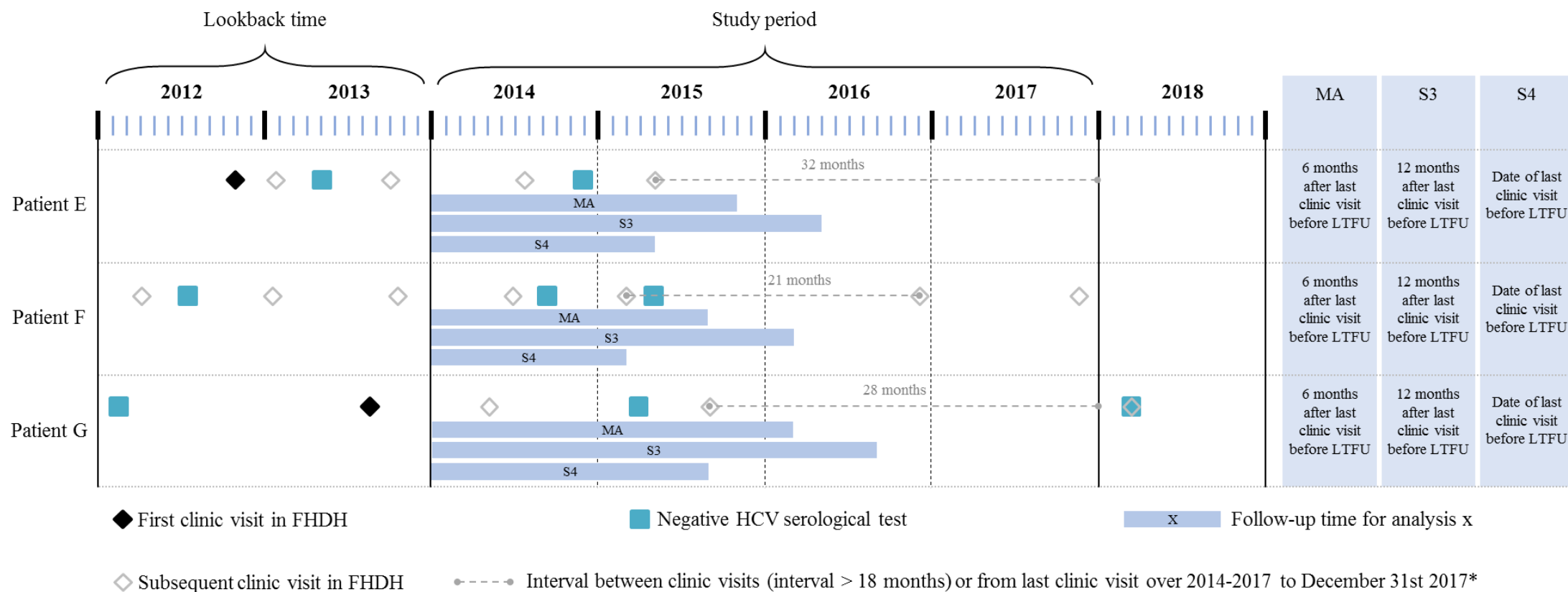
Hepatitis C virus incidence among men who have sex with men living with HIV in France: results from the French Hospital Database on HIV (ANRS CO4-FHDH) cohort study, 2014-2017

This supplementary material is hosted by *Eurosurveillance* as supporting information alongside the article “*Hepatitis C virus incidence among men who have sex with men living with HIV in France: results from the French Hospital Database on HIV (ANRS CO4-FHDH) cohort study, 2014-2017*”, on behalf of the authors, who remain responsible for the accuracy and appropriateness of the content. The same standards for ethics, copyright, attributions and permissions as for the article apply. Supplements are not edited by *Eurosurveillance* and the journal is not responsible for the maintenance of any links or email addresses provided therein.



**Supplementary Figure S1: Illustration of different analyses to estimate the date of infection.**

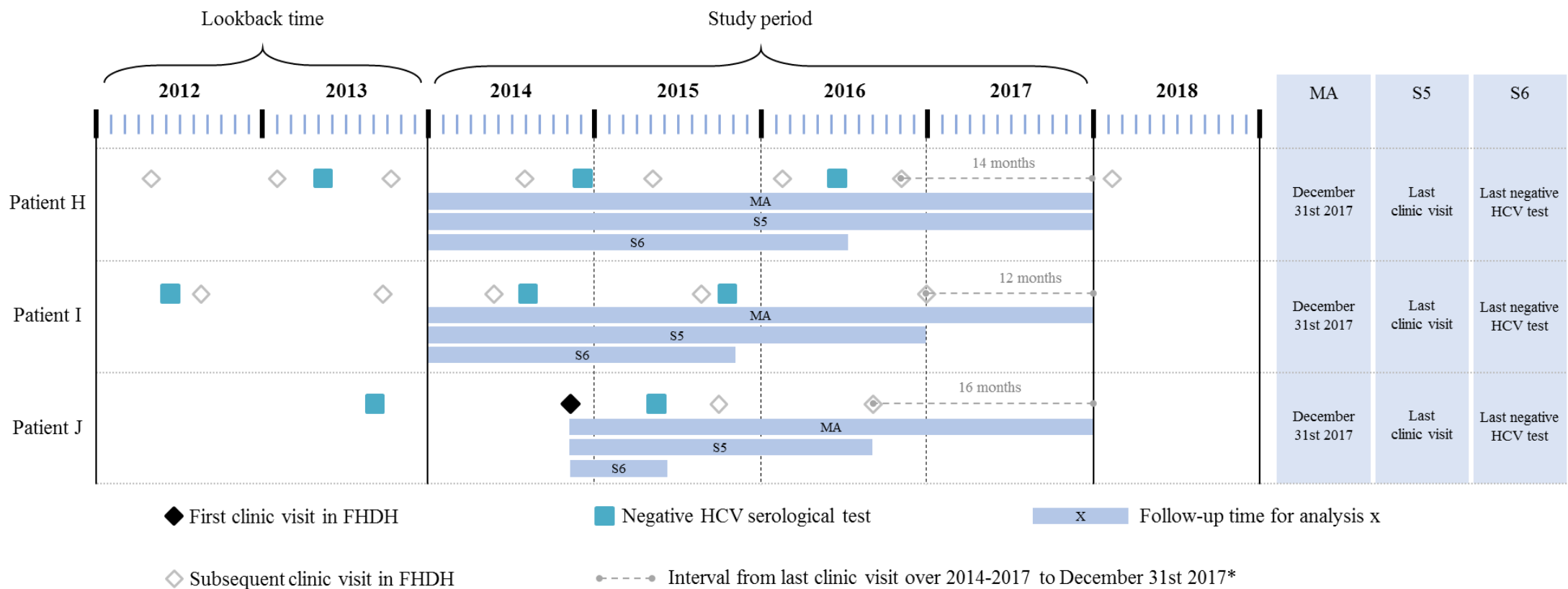
**Notes:** Four hypothetical patients with a positive HCV test and a continued follow-up in the FHDH cohort (i.e. if time interval between clinic visits was  $\leq 18$  months) are shown. The columns at right indicate the method used to estimate the date of infection according to the different analyses: main analysis (date of infection = midpoint between the last negative and the first positive HCV test when the interval was  $\leq 6$  months, or the date of first positive HCV test minus 3 months when  $> 6$  months), sensitivity analysis 1 (date of infection = date of first positive HCV test) or sensitivity analysis 2 (date of infection = midpoint between the last negative and first positive HCV test). **Abbreviations:** MA = main analysis; S1 = sensitivity analysis 1; S2 = sensitivity analysis 2.



### Supplementary Figure S2: Illustration of different analyses to estimate end of follow-up for lost to follow-up (LTFU) patients.

**Notes:** Three hypothetical patients with only negative HCV tests and LTFU (i.e if time interval between clinic visits or from last clinic visit to December 31st 2017 was > 18 months). The columns at right indicate the method used to estimate follow-up duration, according to the different analyses: main analysis (end of follow-up = 6 months after last clinic visit before LTFU), sensitivity analysis 3 (end of follow-up = 12 months after last clinic visit before LTFU) or sensitivity analysis 4 (end of follow-up = date of last clinic visit before LTFU). **Abbreviations:** MA = main analysis; S3 = sensitivity analysis 3; S4 = sensitivity analysis 4; LTFU=Lost to follow-up.

\* If last database update for one center was before December 31st 2017, then censoring was made in regard to last update instead of December 31st 2017 (for a patient followed in that center).



**Supplementary Figure S3: Illustration of different analyses to estimate end of follow-up for HCV negative patients with continued follow-up in the cohort**

**Notes:** Three hypothetical patients with only negative HCV tests and a continued follow-up in the cohort (i.e if time interval between clinic visits and from last clinic visit to December 31st 2017 was  $\leq 18$  months). The columns at right indicate the method used to estimate follow-up duration according to the different analyses: main analysis (end of follow-up = December 31st 2017), sensitivity analysis 5 (end of follow-up = date of last clinic visit) or sensitivity analysis 6 (end of follow-up = last negative HCV test). **Abbreviations:** MA = main analysis; S5 = sensitivity analysis 5; S6 = sensitivity analysis 6.

\* If last database update for one center was before December 31st 2017, then censoring was made in regard to last update instead of December 31st 2017 (for a patient followed in that center).

**Table S1. Hepatitis C virus incidence among MSM living with HIV from the ANRS CO4-FHDH cohort (selection on patients followed in the 15 Dat'AIDS centers), yearly and overall; main and sensitivity analyses. France, 2014-2017 (n=6,007 patients selected).**

Year	Person-years	Number of infections	Incidence/100 py [95% CI]	Trend (p-value)
<i>Main analysis</i>				
2014	4,043	41	1.01 [0.75-1.38]	p=0.0037
2015	4,383	31	0.71 [0.50-1.01]	
2016	4,586	32	0.70 [0.49-0.99]	
2017	4,607	21	0.46 [0.30-0.70]	
2014-2017	17,619	125	0.71 [0.60-0.85]	
<i>Sensitivity analysis 1: date of infection = date of first positive HCV test*</i>				
2014	4,052	45	1.11 [0.83-1.49]	p=0.0108
2015	4,390	33	0.75 [0.53-1.06]	
2016	4,593	32	0.70 [0.49-0.98]	
2017	4,612	28	0.61 [0.42-0.88]	
2014-2017	17,647	138	0.78 [0.66-0.92]	
<i>Sensitivity analysis 2: date of infection = midpoint between the last negative and first positive HCV test*</i>				
2014	4,034	44	1.09 [0.81-1.47]	p=0.0001
2015	4,374	30	0.69 [0.48-0.98]	
2016	4,579	30	0.66 [0.46-0.94]	
2017	4,604	17	0.37 [0.23-0.59]	
2014-2017	17,591	121	0.69 [0.58-0.82]	
<i>Sensitivity analysis 3: end of follow-up for LTFU patients = 12 months after last clinic visit before LTFU†</i>				
2014	4,150	42	1.01 [0.75-1.37]	p=0.0029
2015	4,476	32	0.72 [0.51-1.01]	
2016	4,709	32	0.68 [0.48-0.96]	
2017	4,640	21	0.45 [0.30-0.69]	
2014-2017	17,976	127	0.71 [0.59-0.84]	
<i>Sensitivity analysis 4: end of follow-up for lost to follow-up patients = date of last clinic visit before LTFU†</i>				
2014	3,930	41	1.04 [0.77-1.42]	p=0.0026
2015	4,270	31	0.73 [0.51-1.03]	
2016	4,491	32	0.71 [0.50-1.01]	
2017	4,607	21	0.46 [0.30-0.70]	
2014-2017	17,298	125	0.72 [0.61-0.86]	
<i>Sensitivity analysis 5: end of follow-up for HCV negative patients with continued follow-up in the cohort = date of last clinic visit‡</i>				
2014	4,024	41	1.02 [0.75-1.38]	p=0.0391
2015	4,309	31	0.72 [0.51-1.02]	
2016	4,463	32	0.72 [0.51-1.01]	
2017	3,591	21	0.59 [0.38-0.90]	
2014-2017	16,387	125	0.76 [0.64-0.91]	
<i>Sensitivity analysis 6: end of follow-up for HCV negative patients with continued follow-up in the cohort = date of last negative HCV test‡</i>				
2014	3,865	41	1.06 [0.78-1.44]	p=0.8770
2015	3,772	31	0.82 [0.58-1.17]	
2016	3,350	32	0.96 [0.68-1.35]	
2017	1,861	21	1.13 [0.74-1.73]	
2014-2017	12,848	125	0.97 [0.82-1.16]	

**Notes:** In main analysis, <sup>\*</sup>date of infection = midpoint between the last negative and the first positive HCV test when the interval was < 6 months, or the date of first positive HCV positive test minus 3 months when > 6 months; <sup>†</sup>end of follow-up for LTFU patients = 6 months after last clinic visit before LTFU; <sup>‡</sup>end of follow-up for HCV negative patients with continued follow-up in the cohort = December 31st 2017. CI=Confidence Interval, py= Person-years, LTFU=Lost to follow-up.

# **Troisième partie : Estimation de l'impact de stratégies de *test-and-treat* et de réduction des risques sur la transmission du VHC chez les HSH vivant avec le VIH en France**

---

## **Résumé**

Malgré des résultats montrant une incidence primaire de l'hépatite C à la baisse entre 2014 et 2017 parmi les HSH vivant avec le VIH et liés aux soins en France, nous observons toujours un niveau élevé de nouvelles infections.

L'utilisation du traitement comme moyen de prévention de la transmission du VHC dans la population devient une alternative privilégiée pour atteindre l'objectif d'élimination. Or l'efficacité de cette approche dépend de la cascade de soins de l'hépatite C. Les HSH vivant avec le VIH sont une population d'étude de choix puisqu'ils sont très majoritairement liés aux soins pour leur infection VIH, suivis régulièrement (tous les 6 mois et annuellement dans un service hospitalier spécialisé), et ont ainsi plus de chance de bénéficier d'un dépistage fréquent du VHC et d'une initiation rapide d'un traitement antiviral en cas de diagnostic.

Dans ce contexte favorable, intensifier la fréquence de dépistage du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH pourrait se révéler efficace pour réduire davantage le nombre de nouvelles infections en diminuant le délai entre l'infection et le traitement (sachant par ailleurs que les individus ne sont plus infectieux après une réponse virologique soutenue). De plus, le fait que des réinfections (après guérison survenue soit spontanément soit après traitement antiviral) soient régulièrement observées dans cette population questionne sur l'insuffisance et/ou l'échec d'éventuelles stratégies d'éducation et de prévention visant à réduire les risques. C'est dans ce cadre que la modélisation peut permettre d'évaluer les effets bénéfiques potentiels de différentes alternatives, guider les recommandations et/ou pratiques médicales, et ainsi apporter des perspectives quant aux objectifs fixés au préalable (dont l'élimination du VHC).

L'objectif de cette étude était d'évaluer, dans la population des HSH vivant avec le VIH en France, l'impact de stratégies visant à augmenter la fréquence de dépistage du VHC ainsi que de stratégies de réduction des risques sur la transmission du VHC.

Pour cela, nous avons développé et paramétré un modèle dynamique compartimental simulant la transmission du VHC chez les HSH vivant avec le VIH en France. Le modèle est stratifié selon quatre éléments principaux : 1/ comportements sexuels à risque de transmission du VHC, en distinguant les HSH engagés dans des pratiques de *chemsex* (groupe à haut risque) des autres HSH (groupe à faible risque) ; 2/ le statut dans la cascade de soins VIH (non diagnostiqué, diagnostiqué, lié aux soins) ; 3/ le



statut dans la cascade de soins VHC (non diagnostiqué, diagnostiqué, lié aux soins, sous traitement antiviral, post-traitement) ; 4/ les stades de l'histoire naturelle de l'hépatite C (progression de la fibrose hépatique, complications de la cirrhose, mortalité hépatique).

Les données utilisées pour paramétrer le modèle provenaient majoritairement d'études et de références françaises. Une étude a notamment estimé la taille de la population des HSH vivant avec le VIH en France, ainsi que leur répartition (et délais de progression) dans la cascade de soins VIH (Supervie *et al.*, 2016; Marty *et al.*, 2018). Nous avons aussi pu directement estimer certains paramètres essentiels à partir de deux sources de données principales : 1/ la cohorte hospitalière FHDH (*French Hospital Database on HIV*) ; 2/ l'étude PREVAGAY 2015 (enquête de séroprévalence du VIH et du VHC associée à un auto-questionnaire abordant notamment la santé et les pratiques sexuelles, menée en 2015 parmi les HSH fréquentant des lieux de convivialité gays dans 5 grandes villes françaises) (Sommen *et al.*, 2018). Ces informations nous ont notamment permis de paramétrer le modèle en 2014 avec une population initiale de 53 200 HSH vivant avec le VIH, une prévalence globale des infections VHC actives à 3,62%, et une proportion de HSH engagés dans des pratiques de *chemsex* dans les 12 mois précédents (groupe à haut risque) estimée à 28%. Le taux de transmission, dans le modèle, a été calibré pour reproduire l'incidence des infections primaires parmi les HSH inclus dans la cohorte FHDH entre 2014 et 2017 (cf. deuxième partie) ; nous avons pour cela utilisé la méthode ABC (calcul bayésien approché) (Marin *et al.*, 2012). Les paramètres qui n'ont pas pu être estimés à partir de ces données ont été fixés à partir de la littérature.

En comparaison à un scénario de référence représentant la situation actuelle dans cette population (dépistage annuel du VHC, mise sous traitement rapide, sans réduction des comportements à risque), nous avons évalué l'impact de stratégies de dépistage du VHC plus fréquent (6 mois, 3 mois) et de niveaux théoriques de réduction des risques grâce à une intervention (20%, 50%) sur l'incidence et la prévalence du VHC en 2030, ainsi que sur le nombre cumulé de complications de la cirrhose (décompensation et carcinome hépatocellulaire) et de décès liés à l'hépatite C évités (d'ici 2030 et 2060). Ces stratégies ont été évaluées de façons séparées et combinées, pour un total de 11 stratégies en plus du scénario de référence (**Tableau 2**). Nous avons également mis en évidence l'impact des différents scénarios par rapport à l'objectif d'élimination du VHC de l'OMS d'ici à 2030 (90% de réduction de l'incidence entre 2015 et 2030).

**Tableau 2. Description des scénarios**

<b>Scénario</b>	<b>Fréquence de dépistage du VHC</b>	<b>Réduction des risques</b>
<b>S1 (référence)</b>	Annuelle	-
<b>S2</b>	Tous les 6 mois	-
<b>S3</b>	Tous les 6 mois (groupe à faible risque) Tous les 3 mois (groupe à haut risque)	-
<b>S4</b>	Tous les 3 mois (haut risque et faible risque)	-
<b>S5.A</b>	Annuelle	-20%
<b>S5.B</b>	Annuelle	-50%
<b>S6.A</b>	Tous les 6 mois	-20%
<b>S6.B</b>	Tous les 6 mois	-50%
<b>S7.A</b>	Tous les 6 mois (groupe à faible risque) Tous les 3 mois (groupe à haut risque)	-20%
<b>S7.B</b>	Tous les 6 mois (groupe à faible risque) Tous les 3 mois (groupe à haut risque)	-50%
<b>S8.A</b>	Tous les 3 mois	-20%
<b>S8.B</b>	Tous les 3 mois	-50%

Note : Dans nos simulations, les interventions sont mises en place à partir de 2019. Toutes les stratégies incluent une mise sous traitement rapide à partir de 2019 (dans le mois suivant le diagnostic VHC).

En analyse principale, les résultats du modèle suggèrent que : 1/ les pratiques actuelles de dépistage et de traitement du VHC (scénario de référence) sans réduction des risques entraîneront d'ici 2030 une diminution substantielle de l'incidence (0,24/100 personnes-années) et de la prévalence des infections actives (0,71%) du VHC ; 2/ un dépistage plus fréquent entraînerait de nouvelles réductions de l'incidence du VHC: -19% de réduction par rapport à S1 avec un dépistage tous les 6 mois (S2), et davantage avec un dépistage tous les 3 mois ciblé auprès de la population à haut risque en plus (-22% pour S3 comparé à S1) ; 3/ seule la combinaison de stratégies de dépistage et d'une réduction des risques de l'ordre de 50% (S6.B-8.B) permettrait de se rapprocher de l'objectif d'élimination du VHC de l'OMS, réduisant ainsi l'incidence du VHC de 0,82/100 personnes-années en 2015 à 0,11/100 personnes-années en 2030 (réduction de 87%). Il est par ailleurs intéressant de remarquer qu'une fréquence de dépistage tous les 3 mois pour tous (S4) a un impact additionnel très négligeable comparé à un dépistage tous les 3 mois ciblé sur le groupe à haut risque (S3), et que cette stratégie sera probablement non efficace pour cette raison.

Par ailleurs, les stratégies évaluées ont très peu d'impact en termes de complications de la cirrhose et de mortalité hépatique d'ici 2030 ou 2060 (la stratégie la plus efficace, S8.B, produisant seulement -6% de réduction sur ces critères de jugement comparé au scénario de référence S1).

Nous avons en réalisé un nombre important d'analyses de sensibilité visant à estimer l'impact sur nos résultats de l'incertitude portant sur les estimations des valeurs de paramètres ou la structure du modèle (notamment l'hypothèse d'un mélange homogène de la population). Entre autres, nous avons effectué une analyse de sensibilité déterministe univariée sur le scénario de référence en faisant varier la valeur de chaque paramètre aux bornes de son intervalle d'incertitude, pour estimer l'impact que cela avait sur nos estimations de l'incidence et de la prévalence du VHC en 2030 ; nous avons ensuite mené des analyses complémentaires en simulant l'ensemble des scénarios pour les paramètres produisant le plus de variations sur l'incidence et la prévalence dans le scénario de référence (le risque relatif d'infection pour le groupe à haut risque comparé au groupe à faible risque, le taux de guérison (réponse virologique soutenue), la proportion de HSH dans le groupe à haut risque, et la proportion de HSH co-infectés par le VHC parmi ceux nouvellement infectés par le VIH). Nos résultats sont toutefois robustes à nos analyses de sensibilité, et nos conclusions restent globalement inchangées.

En conclusion, nous montrons dans cette étude qu'un dépistage du VHC au moins tous les 6 mois parmi les HSH vivant avec le VIH (tel que recommandé) permettrait de réduire d'environ 20% l'incidence et la prévalence du VHC d'ici 2030 et qu'un dépistage encore plus fréquent (tous les 3 mois) pour le groupe à haut risque aurait également un intérêt. Néanmoins, seule la combinaison d'un dépistage plus fréquent et d'une réduction des risques efficace et conséquente auprès des HSH engagés dans les pratiques les plus à risque de transmission du VHC permettrait de se rapprocher de l'objectif d'élimination du VHC d'ici 2030.

Ce travail a fait l'objet d'un poster au congrès international de l'EASL (*European Association for the Study of the Liver*) qui s'est tenu à Vienne en avril 2019, et d'une publication parue dans *Gut* en 2020.

## **Article 2 (publié, *Gut*)**

### **Titre**

“Impact of test-and-treat and risk reduction strategies on HCV transmission among MSM living with HIV in France: a modelling approach”

### **Auteurs**

Mathieu Castry, Anthony Cousien, Virginie Supervie, Annie Velter, Jade Ghosn, A. David Paltiel, Yazdan Yazdanpanah, Sylvie Deuffic-Burban

Article publié dans la revue *Gut* (octobre 2020)

## ORIGINAL RESEARCH

## Impact of test-and-treat and risk reduction strategies on HCV transmission among MSM living with HIV in France: a modelling approach

Mathieu Castry <sup>1</sup>, Anthony Cousien,<sup>1</sup> Virginie Supervie,<sup>2</sup> Annie Velter,<sup>3</sup> Jade Ghosn,<sup>1,4</sup> A David Paltiel,<sup>5</sup> Yazdan Yazdanpanah,<sup>1,4</sup> Sylvie Deuffic-Burban <sup>1</sup>

► Additional material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321744>).

<sup>1</sup>Université de Paris, Inserm, IAME, F-75006 Paris, France

<sup>2</sup>Sorbonne Université, Inserm, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Paris, France

<sup>3</sup>Department of Infectious Diseases, Santé Publique France, French national public health agency, Saint-Maurice, France

<sup>4</sup>Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Bichat Claude-Bernard, F-75018 Paris, France

<sup>5</sup>Department of Health Policy and Management, Yale University School of Public Health, New Haven, Connecticut, USA

## Correspondence to

Mathieu Castry, Université de Paris, Inserm, IAME, F-75006 Paris, France; [mathieu.castry@inserm.fr](mailto:mathieu.castry@inserm.fr)

Received 7 May 2020

Revised 24 September 2020

Accepted 2 October 2020

## ABSTRACT

**Objective** Since the early 2000s, there has been an epidemic of HCV occurring among men who have sex with men (MSM) living with HIV, mainly associated with high-risk sexual and drug-related behaviours. Early HCV diagnosis and treatment, and behavioural risk-reduction, may be effective to eliminate HCV among MSM living with HIV.

**Design** We developed a deterministic dynamic compartmental model to simulate the impact of test-and-treat and risk-reduction strategies on HCV epidemic (particularly on incidence and prevalence) among MSM living with HIV in France. We accounted for HIV and HCV cascades of care, HCV natural history and heterogeneity in HCV risk behaviours. The model was calibrated to primary HCV incidence observed between 2014 and 2017 among MSM living with HIV in care (ANRS CO4-French hospital database on HIV (FHDH)).

**Results** With current French practices (annual HCV screening and immediate treatment), total HCV incidence would fall by 70%, from 0.82/100 person-years in 2015 to 0.24/100 person-years in 2030. It would decrease to 0.19/100 person-years in 2030 with more frequent screening and to 0.19 (0.12)/100 person-years in 2030 with a 20% (50%) risk-reduction. When combining screening every 3 months with a 50% risk-reduction, HCV incidence would be 0.11/100 person-years in 2030, allowing to get close to the WHO target (90% reduction from 2015 to 2030). Similarly, HCV prevalence would decrease from 2.79% in 2015 to 0.48% in 2030 (vs 0.71% with current practices).

**Conclusion** Combining test-and-treat and risk-reduction strategies could have a marked impact on the HCV epidemic, paving the way to HCV elimination among MSM living with HIV.

## INTRODUCTION

Since the early 2000s, outbreaks of HCV infections in men who have sex with men (MSM) living with HIV have been reported in many settings.<sup>1 2</sup> In this population, HCV acquisition is associated with high-risk sexual and drug-use behaviours, in particular chemsex. Chemsex refers to the use of mephedrone, crystallised methamphetamine or g-hydroxybutyrate, g-butyrolactone and to a lesser extent cocaine and ketamine to facilitate sex.<sup>3</sup> It has been shown that individuals who practice chemsex are more frequently diagnosed with a sexually

## Significance of this study

## What is already known on this subject?

- An epidemic of HCV has been observed among men who have sex with men (MSM) living with HIV since the early 2000s, especially in high-income countries.
- In this population, HCV acquisition is associated with high-risk sexual and drug-use behaviours, in particular chemsex.
- Previous modelling studies assessed the impact of test-and-treat and risk reduction strategies among this population in other countries, showing that major reductions in HCV incidence could be achieved.

## What are the new findings?

- Current French HCV testing and treatment practices will lead to a substantial decrease in HCV incidence among MSM living with HIV in France.
- Enhanced screening would produce further reductions in HCV incidence but enough not to reach the WHO objective for HCV elimination, that is, 90% reduction by 2030.
- Only combining test-and-treat and risk reduction strategies would allow moving close to the target, reducing HCV incidence from 0.82/100 person-years in 2015 to 0.11/100 person-years in 2030 (87% reduction).

## How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- This study highlights the importance of frequent HCV screening among high-risk MSM living with HIV and the urgent need to address risk reduction (eg, chemsex practices) at the same time.

transmitted infection,<sup>4–9</sup> as they are more likely to engage in unsafe practices such as more sexual partners, transactional sex, group sex, fisting, sharing sex toys, injectable drug use and higher alcohol consumption.<sup>4–7 10 11</sup>

The advent of highly effective, direct-acting antiviral (DAA) therapy for HCV, with sustained viral response (SVR) exceeding 90% in both HCV monoinfected and HIV/HCV coinfecting



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

**To cite:** Castry M, Cousien A, Supervie V, et al. *Gut* Epub ahead of print [please include Day Month Year]. doi:10.1136/gutjnl-2020-321744



populations<sup>12,13</sup> raises the possibility of HCV elimination. In this context, the WHO issued HCV elimination targets, including a 90% reduction in HCV incidence by 2030 (relative to 2015).<sup>14</sup> Achieving this goal will require early diagnosis and treatment of people infected with HCV.<sup>15</sup> Indeed, prompt diagnosis of HCV infection followed by immediate antiviral treatment can reduce HCV transmission at the population level (ie, treatment as prevention<sup>16</sup>) since individuals with a SVR do not transmit HCV, and decrease HCV-related morbidity and mortality. High retention in care among MSM living with HIV offers an opportunity for early HCV diagnosis and treatment, and thus for HCV elimination. In France, DAA treatment access is universal, that is, not restricted to a specific fibrosis stage and/or comorbidity; and since 2019, general practitioners are allowed to prescribe DAAs, which is expected to substantially reduce time from HCV diagnosis to treatment initiation. The French Association for the Study of the Liver recommends MSM living with HIV be tested for HCV every 6 months<sup>17</sup> and all positives be referred immediately to treatment. However, these guidelines are not always followed by clinicians.<sup>18</sup> Moreover, a 6-month screening frequency may be insufficient to prevent secondary HCV transmission, especially among MSM who practice chemsex.

In this study, we intend to explore screening and risk reduction strategies, in a favourable context of DAA treatment access. We used a mathematical model to assess the impact of HCV test-and-treat strategies—both alone and in combination with risk reduction strategies—on HCV incidence, prevalence, and related morbidity and mortality among MSM living with HIV in France by 2030.

## METHODS

### Analytic overview

We used a deterministic, discrete-time, dynamic compartmental model to describe HCV transmission in a population of MSM living with HIV in France between 2014 and 2030. The model included HCV infection and disease progression, HIV and HCV cascades of care (ie, diagnosis, linkage to care and HCV treatment) and mortality (background, HIV-related, HCV-related). We stratified the target population into two risk groups (low and high), accounting for heterogeneity in sexual and drug-related behaviours. We considered a range of scenarios, including enhanced screening and risk reduction strategies.

### Population

Our study population was MSM living with HIV in France. We used previously published models<sup>19,20</sup> to describe both the initial population size (53 200) and its distribution across the HIV cascade of care in 2014. Global prevalence of active HCV infection was set at 3.62% in 2014. We defined high-risk individuals to be those who engage in chemsex practices, and their proportion was estimated at 28% from the PREVAGAY 2015 study.<sup>21</sup> More details on the initial distribution of the population in 2014 are provided in online supplemental information S1.

### Model structure

The flow diagram describing HCV infection among MSM living with HIV, and the HIV and HCV cascades of care is presented in figure 1A. The model for hepatitis C natural history is shown in figure 1B. Individuals entered the model being infected with HIV, either HCV-free or coinfecting with HCV. They were undiagnosed for HIV in both cases, and for HCV when coinfecting.

Individuals who were HCV-free (susceptible) could become infected, with a force of infection ( $\lambda_i$ ) that was the product of

group-specific transmission rates and time-dependent HCV prevalence. We assumed homogeneous mixing, that is, no mixing preferences. The force of infection is represented by the following equation:  $\lambda_i = \beta_i \times I/N$ , where  $\beta_i$  represents the transmission rate for the risk group  $i$ ,  $I$  the number of infectious individuals and  $N$  the total number of individuals in the population. We assigned a relative risk (RR) of HCV infection for the high-risk group compared with the low-risk group, so that the transmission rate for the former was proportional to the latter. Thus, if  $\beta_L$  ( $\beta_H$ ) denotes the transmission rate for the low-risk (high-risk) group then  $\beta_H = RR \times \beta_L$ . The distinction between primary infections and reinfections after SVR (up to fibrosis stage F3) was accounted for by splitting the model, assuming that the risk of reinfection was equal to the risk of primary infection.

Individuals could go through the HIV and HCV cascades of care: undiagnosed, diagnosed or linked to care. Additionally, HCV-infected individuals could be treated and progress to treatment failure, or post-SVR at an advanced disease stage (ie, compensated cirrhosis (F4), decompensated cirrhosis or hepatocellular carcinoma).

Equations of the model and additional details on the transitions between the different states and the force of infection are provided in online supplemental information S2 and S3. Online supplemental figure 1 provides the detailed flow diagram.

### Input parameters and model calibration

Input parameters were derived from the literature, with preference given to data obtained from French sources. Values for the key model parameters are given in table 1; the complete list of parameters is given in online supplemental table S1. For the main analysis, we set each parameter to its mean. The value of the transmission parameter for the low-risk group ( $\beta_L$ ) was determined via calibration to reflect primary HCV incidence observed between 2014 and 2017 among MSM living with HIV in care. Primary HCV incidence rates were derived from the French Hospital Database on HIV (ANRS CO4-FHDH<sup>22</sup>). The calibration was performed using approximated Bayesian computation<sup>23,24</sup> (online supplemental information S3). It should be noted that treatment eligibility criteria, treatment rates, and SVR rates were varied between 2014 and 2019 in order to reflect changes in treatment practices and the availability of DAAs in France (online supplemental table S2). We assumed annual HCV screening during that period<sup>18</sup> and no change in risk behaviour.

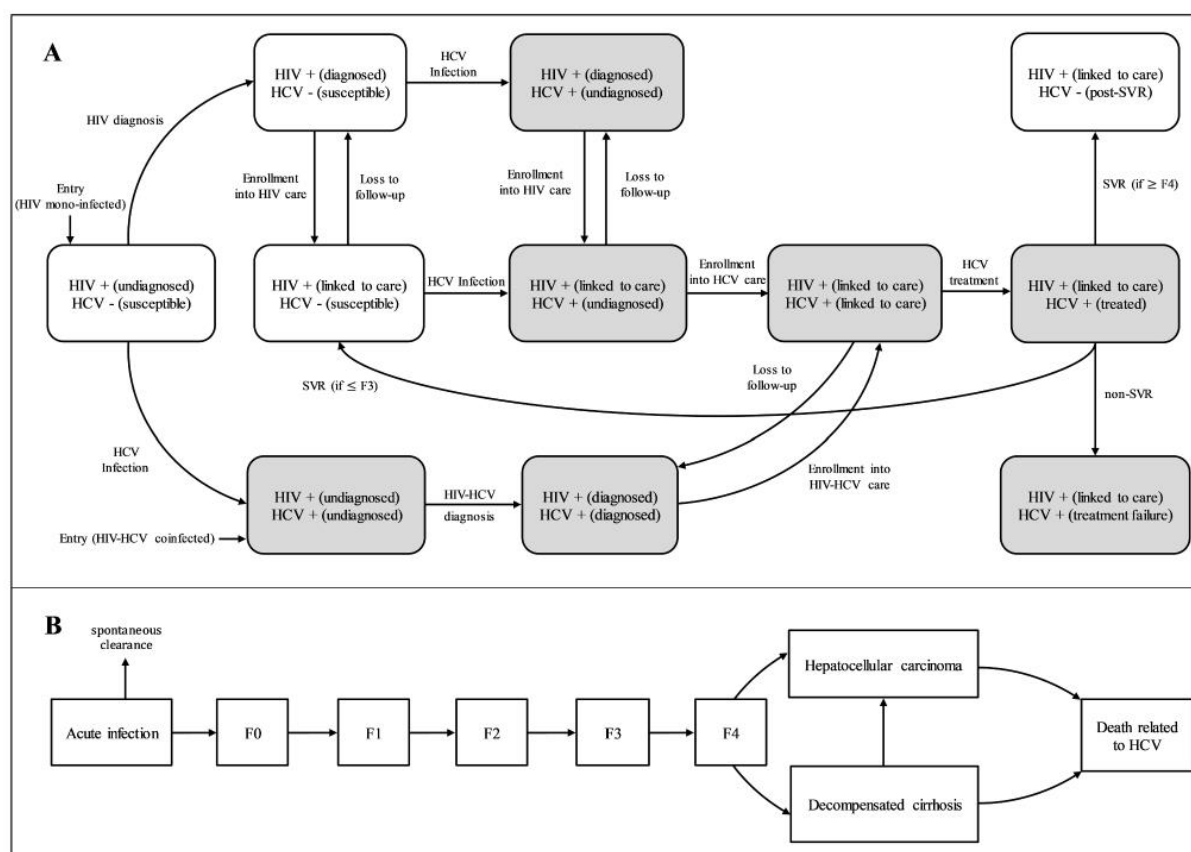
### Scenarios

We used scenario analysis to assess the impact of different combinations of HCV screening and linkage programmes and behavioural risk reduction interventions, implemented from 2019. We defined a total of 12 scenarios, distinguished from one another based on their impact on two key outcomes: the frequency of screening (modelled as the time from HCV infection to HCV diagnosis); and the success of behaviour change (modelled as the reduction in the RR of HCV infection for the high-risk group compared with the low-risk group). Furthermore, immediate treatment initiation (ie, in the month following diagnosis) was applied from 2019 for all scenarios. The scenarios are as follows:

S1 (reference scenario): current French HCV testing and treatment practices, that is, HCV screening every year for all MSM living with HIV in care,<sup>18</sup> immediate HCV treatment and no change in risk behaviour.

S2: S1+HCV screening every 6 months for all MSM living with HIV in care (current guidelines<sup>17</sup>).





**Figure 1** Flow diagrams of the HCV transmission and progression model. (A) HCV infection and HCV and HIV cascades of care. Each compartment was stratified into two risk groups (low and high). White compartments were HCV susceptible. Grey compartments represented HCV-infected MSM; these compartments were also stratified according to hepatitis C disease progression. (B) Hepatitis C disease progression model. After acute infection, Metavir scores were used to classify stages of liver disease: F0 (no fibrosis); F1 (portal fibrosis without septa); F2 (portal fibrosis with septa); F3 (numerous septa without cirrhosis); and F4 (cirrhosis). The second part of the model described cirrhosis complications: decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Decompensated cirrhosis may progress to hepatocellular carcinoma. Finally, those complications led to death related to HCV infection. HCV-, HCV uninfected; HCV+, HCV infected; HIV+, living with HIV; SVR, sustained viral response.

S3: S1+HCV screening every 3 months for the high-risk group, every 6 months for the low-risk group.

S4: S1+HCV screening every 3 months for both risk groups (all MSM living with HIV in care).

S5.A: S1+20% risk reduction.

S5.B: S1+50% risk reduction.

S6.A, S7.A and S8.A, and S6.B, S7.B and S8.B: combinations of S2, S3 and S4 (screening strategies) with S5.A and S5.B (risk reduction strategies), respectively.

We obtained data from published literature regarding the impact of screening<sup>18 25</sup> and risk reduction strategies.<sup>26</sup> More details on the scenarios are presented in online supplemental information S5 and the corresponding parameters are summarised in online supplemental table S3.

### Implementation of the model and outcomes

We used the model to simulate HCV epidemic trajectories among MSM living with HIV from 2014 to 2030. The calibration period was 2014 to 2017; projections started in 2018, and we assumed that the interventions were implemented in 2019. We obtained estimates of HCV incidence and prevalence among MSM living with HIV population in France up to 2030 under each intervention scenario, and compared them to the reference

scenario. For each intervention scenario, we calculated the relative change, compared with the reference scenario, in HCV incidence and prevalence in 2030, and in the cumulative number of new HCV infections between 2019 and 2030. Furthermore, we determined which interventions could meet the WHO target by 2030 on HCV incidence. As a secondary objective, projection and comparison to the reference scenario for the cumulative number of new cirrhosis complications and HCV-related deaths was performed for the period 2019 to 2030 and also for 2019 to 2060. All analyses were performed using R software.<sup>27</sup>

### Sensitivity analyses

We conducted several sensitivity analyses, in conformity with recommendations for managing uncertainty in model-based analyses.<sup>28</sup> We first performed a deterministic univariate sensitivity analysis for the reference scenario. We varied the value of each parameter (one by one) from the lower to the upper bound of its uncertainty interval. Uncertainty interval was either obtained from the literature or, if not available, set to plausible range (online supplemental table S1). Second, we performed an uncertainty analysis to study the robustness of our findings, varying the four most influential parameters identified in the first step. Specifically, we refitted the model after each change in

## Hepatology

**Table 1** Key model parameter values

Parameter	Value	Reference	Details
HCV prevalence (RNA positive) among MSM living with HIV in 2014	3.62%	FHDH 15	Online supplemental information S1
Primary HCV incidence among MSM living with HIV in care	2014: 0.98/100 py 2015: 0.82/100 py 2016: 0.67/100 py 2017: 0.45/100 py	18	Estimated from the FHDH hospital-based cohort
Yearly number of new HIV infections among MSM (model entry)	2014: 2726 2015: 2634 2016: 2577 2017: 2587 2018: 2501	VS (personal communication)	2014 to 2018 estimates were obtained from surveillance data on newly diagnosed HIV cases and back-calculation modelling. After 2018, linear extrapolation of the 2014 to 2018 decreasing trend
Proportion of HCV coinfecting among newly HIV-infected MSM	2%	—	Based on surveillance data from Santé publique France <sup>47</sup>
Time from HIV infection to HIV diagnosis	2.7 years	19 20	Estimated from surveillance data on newly diagnosed HIV cases and back-calculation modelling. Assumption: same time interval was used for HIV-HCV coinfection as for HIV infection
Time from HIV diagnosis to entry into HIV care	10 days	Supervie (personal communication)	Estimated from the FHDH hospital-based cohort from 2014 to 2016. Assumption: same time interval was used for HIV-HCV coinfection as for HIV infection
Time from entry into HCV care to HCV treatment	1 month	—	Assumption (from 2019; online supplemental table S2 for values from 2014)
Efficacy of HCV treatment with DAAs	95%	13	Rounded from the reference (online supplemental table S2 for values from 2014 and across disease states)
Proportion of MSM in the high-risk group (chemsex practices)	28%	PREVAGAY 2015	Online supplemental information S1
Relative risk of HCV infection for the high-risk group compared with the low-risk group (no chemsex practices)	5.60	PREVAGAY 2015	Online supplemental information S4

DAA, direct-acting antiviral; FHDH, French hospital database on HIV; MSM, men who have sex with men; py, person-year.

a parameter's value (ie, eight different settings) and then assessed the impact of the different intervention scenarios on our main outcomes, compared with the reference scenario. Third, we performed a probabilistic sensitivity analysis, simultaneously varying the same four parameters (online supplemental table S4). We ran 15 000 simulations of the sampled parameters.

We also explored the impact of different assumptions on the robustness of our results. The model does not explicitly differentiate between serological and HCV-RNA screening. In our analysis, the frequency of testing was reflected in our assumption of the time from HCV infection to HCV diagnosis, considering the same time to diagnosis for primary infections and reinfections. However, delays in HCV antibody seroconversion can be prolonged in people living with HIV.<sup>29</sup> Thus, we ran an analysis assuming a 2 month shorter time to HCV diagnosis for reinfections compared with primary infections. We also performed an analysis with assortative mixing (online supplemental information S6.1). Finally, as our analysis assumes the favourable circumstances that prevail in France, we performed additional analyses with reduced treatment eligibility, increased delay between HCV diagnosis and treatment initiation (if eligible), and lower HCV screening frequency (online supplemental information S6.2).

## RESULTS

### Model fit

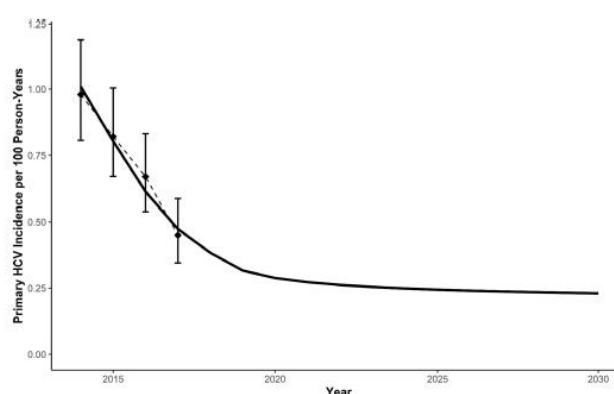
The calibrated model fitted well to observed primary HCV incidence from 2014 to 2017 (figure 2).

### Impact of the different intervention scenarios on the outcomes

With current screening and treatment practices (ie, HCV screening every year and immediate treatment) and no change

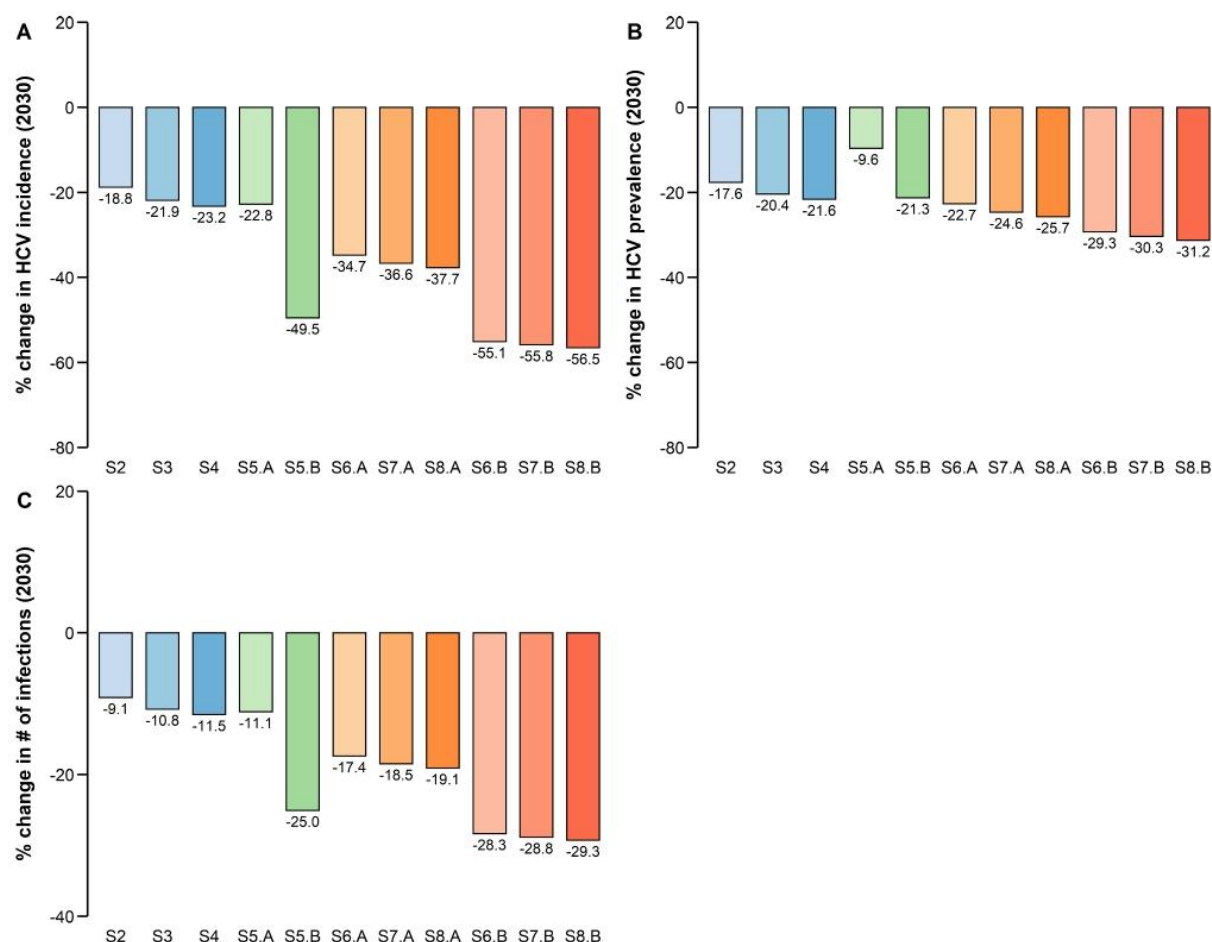
in risk behaviour (reference scenario S1), we projected a total HCV incidence (primary and reinfections) among MSM living with HIV at 0.24/100 person-years in 2030. Similarly, the prevalence of active infections would fall to 0.71% in 2030 (online supplemental figure S2).

Figure 3 illustrates the impact of the different intervention scenarios on total HCV incidence and prevalence in 2030 as well



**Figure 2** Model calibration (2014 to 2017) and projection of primary HCV incidence under current screening and treatment practices (ie, HCV screening every year and immediate treatment) and no change in risk behaviour (ie, reference scenario S1). Diamonds (whiskers) represent mean estimates (95% CI) of the primary HCV incidence observed among men who have sex with men living with HIV in care in France.<sup>18</sup> The model (solid line) was calibrated to primary HCV incidence rates observed from 2014 to 2017. Beyond 2017, the solid line provides the projected primary incidence obtained under the reference scenario.





**Figure 3** Relative change in (A) total HCV incidence in 2030, (B) HCV prevalence in 2030 and (C) cumulative number of new HCV infections from 2019 to 2030 among MSM living with HIV for the scenarios S2 to S8.B, compared with the reference scenario S1: S1=HCV screening every year, immediate treatment and no change in risk behaviour; S2=S1+HCV screening every 6 months for all MSM living with HIV in care (current screening recommendations); S3=S1+HCV screening every 3 months for the high-risk group (every 6 months for the low-risk group); S4=S1+HCV screening every 3 months for both risk groups; S5.A=S1+20% risk reduction; S5.B=S1+50% risk reduction; S6.A=S2+S5.A; S7.A=S3+S5.A; S8.A=S4+S5.A; S6.B=S2+S5.B; S7.B=S3+S5.B; S8.B=S4+S5.B. Blue bars depict test-and-treat strategies (S2, S3 and S4); green bars depict risk reduction strategies (S5.A and S5.B); orange bars depict combined test-and-treat and 20% risk reduction strategies (S6.A, S7.A and S8.A); red bars depict combined test-and-treat and 50% risk reduction strategies (S6.B, S7.B and S8.B). MSM, men who have sex with men.

as the relative reduction in the cumulative number of new HCV infections from 2019 to 2030, compared with S1. Screening all MSM living with HIV in care every 6 months (S2), as currently recommended, resulted in a 19% decrease in HCV incidence and an 18% decrease in HCV prevalence in 2030, compared with S1. Additionally, it decreased the cumulative number of new HCV infections by 9% from 2019 to 2030. Screening high-risk MSM living with HIV every 3 months and low-risk MSM every 6 months (S3) or screening both risk groups every 3 months (S4) had a similar impact: 22% to 23% reduction in incidence, 20% to 22% reduction in prevalence and ~11% reductions in the cumulative number of new HCV infections, compared with S1.

The impact of a 20% behavioural risk reduction (S5.A) on HCV incidence in 2030 and cumulative number of infections from 2019 to 2030 was similar to screening every 3 months both risk groups (S4) (~23% and ~11% reduction, respectively, compared with S1). It had the lowest impact of all intervention scenarios on HCV prevalence in 2030 (10% reduction, compared with S1). A 50% risk reduction (S5.B) resulted in a

50% reduction in HCV incidence and a 25% decrease in the cumulative number of new HCV infections, compared with S1.

Combining HCV screening every 6 months with a 20% (50%) risk reduction (S6.A and S6.B) led to a 35% (55%) decrease in incidence, a 23% (29%) decrease in prevalence and a 17% (28%) decrease in the cumulative number of infections, compared with S1. The greatest impact was obtained when HCV screening every 3 months was combined with a 50% risk reduction (S8.B), yielding a 57% decrease in incidence, a 31% decrease in prevalence and a 29% decrease in the cumulative number of infections, compared with S1.

Online supplemental figure S2 provides the model projections for total HCV incidence and prevalence for all scenarios, from 2019 to 2030. In addition online supplemental figure S3 illustrates the impact of the different intervention scenarios on HCV incidence of primary infections and reinfections in 2030, compared with S1. While screening interventions had the same impact for both types of infection, risk reduction strategies had a more marked impact on the incidence of reinfections. For



instance, a 50% risk reduction (S5.B) resulted in a 48% reduction in the incidence of primary infections vs a 60% reduction in the incidence of reinfections, compared with S1.

Online supplemental figure S4 illustrates the impact of the different intervention scenarios on the cumulative number of cirrhosis complications and HCV-related deaths from 2019 to 2030 and from 2019 to 2060, compared with S1. Overall, they had a limited impact on these outcomes (online supplemental information S8).

### Impact of the different intervention scenarios on reaching the WHO HCV elimination target

We determined which intervention scenarios could meet the target set by the WHO, that is, a 90% reduction in HCV incidence by 2030 (relative to 2015). Current HCV screening and treatment practices and no change in risk behaviours (ie, the reference scenario S1) should lead to a 70% reduction in total HCV incidence by 2030. Increasing HCV screening frequency would be insufficient to achieve the WHO target (screening every 3 months (S4) resulted in a 77% reduction in HCV incidence by 2030). Combining enhanced HCV screening with behavioural risk reduction interventions could lead to achieve incidence reductions by 2030 ranging from 81% (S6.A) to 87% (S8.B).

### Sensitivity analyses

The results of the univariate sensitivity analysis performed on the reference scenario (S1) are provided in figure 4; we presented the 10 parameters which produced the greatest variation in the outcomes of interest when we varied them across their uncertainty interval. Both total HCV incidence and prevalence in 2030 proved most sensitive to changes in four parameters: RR of HCV infection for the high-risk group compared with the low-risk group; efficacy of HCV treatment; proportion of high-risk MSM; proportion of HCV coinfecting among newly HIV-infected MSM. Varying the RR of HCV infection for the high-risk group from 3.90 to 8.00 resulted in HCV incidence variations from -38% to +93% and in prevalence variations from -21% to +46%. Varying the efficacy of HCV treatment by  $\pm 5\%$  resulted in variations from -62% to +85% for both outcomes. The results of the uncertainty analysis regarding the impact of the different intervention scenarios compared with S1, when varying the four most influential parameters, are presented in online supplemental figures S5–S8. The ranking of the strategies having a greater impact on total HCV incidence and prevalence changed in some cases. However, our main conclusions remained unchanged. The probabilistic analysis provided some insights on the variability and dispersion of the results (online supplemental figure S9), and notably the probability of achieving the WHO HCV elimination target for each intervention scenario (online supplemental table S5). Screening strategies (S2, S3 and S4) or a 20% risk reduction (S5.A) rarely reached the target (4% to 5% of the simulations). Combining enhanced screening with a 20% risk reduction (S6.A, S7.A and S8.A) achieved it in 10% to 12% of the simulations. Finally, combined test-and-treat and 50% risk reduction strategies (S6.B, S7.B and S8.B) achieved the WHO HCV elimination target ~30% of the simulations.

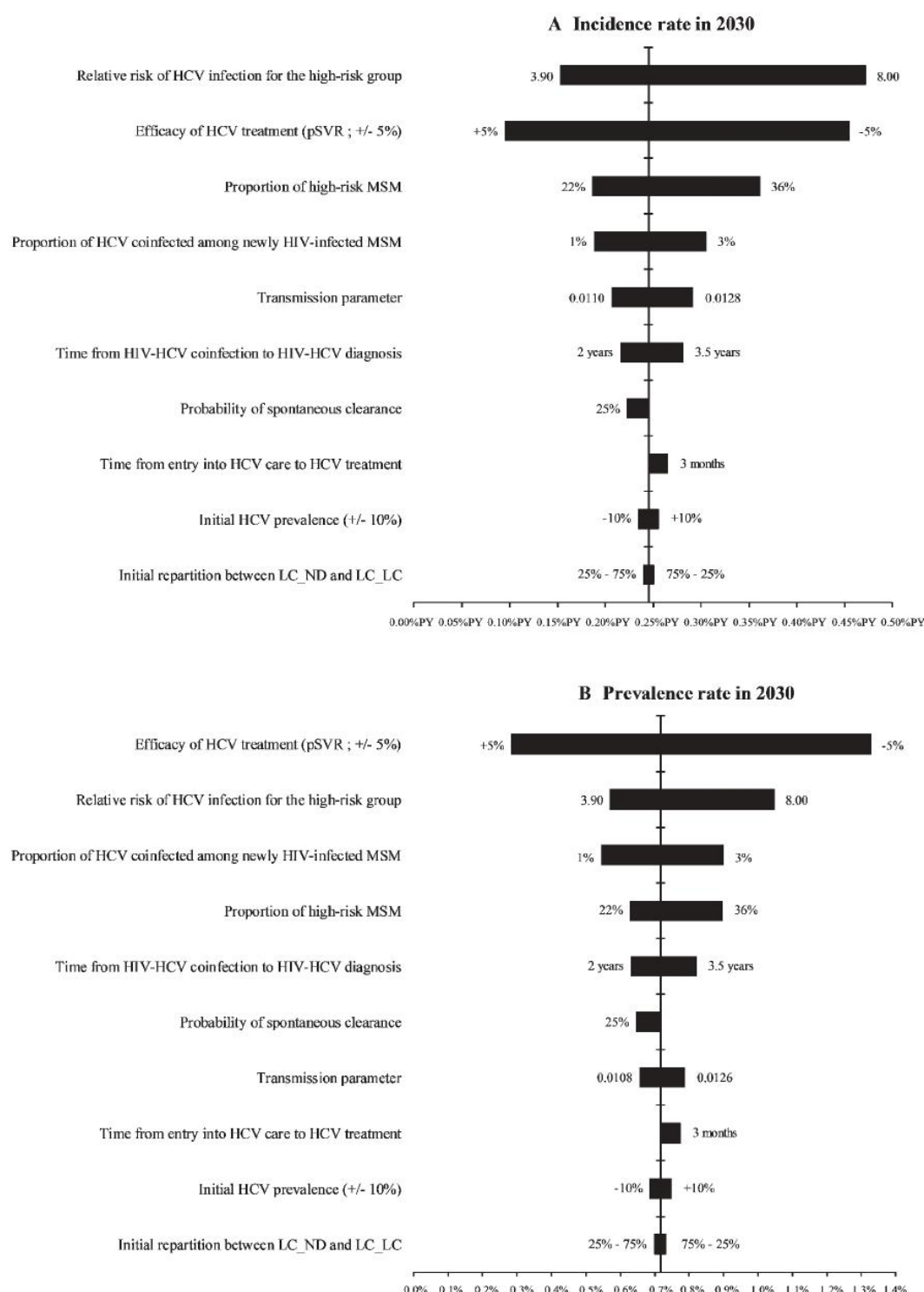
The sensitivity analysis assuming a 2-month shorter time to HCV diagnosis for reinfections compared with primary infections produced comparable results to those in the main analysis (online supplemental figure S10). Risk reduction strategies had more impact on the results in case of assortative mixing (online supplemental figure S11). Finally, assuming less favourable conditions for the reference scenario (AS1) would induce

increasing HCV incidence and prevalence rates from 2014 to 2030, contrary to the reference scenario S1 used in the main analysis (online supplemental figure S12). Compared with AS1, enhanced screening strategies (AS2, AS3 and AS4) had no observable impact on either HCV incidence or prevalence in 2030. By contrast, risk reduction strategies did reduce both outcomes (online supplemental figure S13).

### DISCUSSION

This study assessed the potential impact of different test-and-treat and risk reduction strategies on HCV incidence, prevalence and related morbidity and mortality among MSM living with HIV in France. Our model projections showed that current HCV screening and treatment practices (ie, annual HCV screening and immediate treatment initiation) should lead to a marked reduction in HCV incidence by 2030. We also found that further, modest reductions in HCV incidence and prevalence (<20%) could be achieved by increasing the frequency of HCV screening for MSM living with HIV in care. Interestingly, intensive screening (every 3 months) targeted at high-risk MSM had almost the same impact on HCV incidence as intensive screening for all MSM living with HIV in care. This raises efficiency issues concerning these strategies. Risk reduction interventions could have a higher impact over time than enhanced screening. Specifically, a 50% risk reduction was more twice effective than any screening strategy in reducing HCV incidence by 2030. Similarly, risk reduction strategies had more impact on HCV-related morbidity and mortality than test-and-treat, although modestly. Unsurprisingly, combining screening and behavioural risk reduction strategies had the most marked impact on HCV transmission. Intensive screening combined with a 50% risk reduction was the only strategy that yielded a reduction in HCV incidence close to the 90% target set by the WHO (87% reduction in 2030 relative to 2015). The probabilistic analysis indicated that this scenario had a 31% chance of achieving the objective.

Since 2016, a growing number of modelling studies have explored what kind and level of interventions could lead to HCV elimination among MSM living with HIV in high-income countries (ie, Australia,<sup>30,31</sup> Switzerland,<sup>32</sup> Berlin<sup>33</sup> and the UK<sup>34</sup>, including France<sup>35</sup>). These studies demonstrated that rapid scale-up of DAA could lead to epidemic control, especially if combined with behaviour change intervention.<sup>32–34</sup> Another study showed that initiating treatment as early as during the acute phase of HCV infection might further reduce HCV incidence.<sup>36</sup> Our study supports these findings by indicating that recent treatment scale-up among MSM living with HIV in France has already had a marked impact on HCV transmission in this population. Other recent analyses that investigated the impact of similar test-and-treat interventions in Australia among MSM living with HIV,<sup>30</sup> and in the UK among MSM living with HIV<sup>34</sup> or among all MSM<sup>37</sup> showed that major reductions in HCV incidence and prevalence could be achieved. Here, we assessed the impact of HCV screening strategies, accounting for the favourable conditions offered by the high engagement in care, rapid HCV treatment initiation and standardised HCV screening among MSM living with HIV in France. We also extend previous modelling studies of HCV transmission among MSM living with HIV in France<sup>35</sup> by assessing the potential impact of risk reduction strategies. We show that, even in a setting where incidence is already decreasing, expanding HCV screening and immediate treatment alone is not sufficient to achieve HCV elimination but also requires interventions to reduce high-risk behaviours. Although some interventions are being evaluated<sup>38,39</sup> there is,



**Figure 4** Univariate sensitivity analysis performed on the reference scenario (S1: HCV screening every year, immediate treatment and no change in risk behaviour). The tornado diagram summarises the results of a series of one-way, deterministic sensitivity analyses to explore the robustness of the outcomes of interest (total HCV incidence in 2030 in frame A; HCV prevalence in 2030 in frame B) in the face of uncertainty in the input parameters. Each horizontal bar represents the full range of outcome values produced by varying a given model parameter across its plausible range. The top bar, for example, denotes the range of the incidence rates in 2030 produced when we varied the relative risk of HCV infection for the high-risk group from its lower bound (3.90) to its upper bound (8.00). The vertical line denotes the base-case estimate of the 2030 incidence rate. The horizontal bars were sorted according to the magnitude of variation of the outcome; hence, parameters whose uncertainty exerted the greatest impact on the outcome of interest are highest in the figure. py, person-year; HR, high risk; LC\_ND, linked to HIV care and HCV undiagnosed; LC\_LC, linked to care for both infections (HIV-HCV); MSM, men who have sex with men; SVR, sustained viral response.



however, a lack of robust evidence on how to reduce HCV risk behaviours among MSM.

It is important to note that our analysis is based on the French situation, where there is universal access to HCV treatment and where HCV screening levels are already high. Thus, there is reason to suspect that our strategies would have diminished impact under less favourable conditions. The sensitivity analysis showed that enhanced screening frequency cannot be expected to have much impact if treatment initiation is delayed. However, it would achieve larger reductions in the cumulative number of cirrhosis complications and HCV-related deaths.

Our analysis has a number of limitations. First, we defined engagement in chemsex practices as a proxy for high-risk behaviour associated with HCV transmission. While chemsex is a well-recognised risk factor, there are many additional risk factors for HCV transmission (eg, fisting, receptive condomless anal intercourse, sharing sex toys and so on). However, we believe this is a reasonable approximation as chemsex indirectly incorporates these practices.<sup>40</sup> Moreover, we were unable to estimate HCV reinfection rates from the ANRS CO4-FHDH and thus to calibrate the high-risk group on such estimates. Second, some model input parameters are uncertain. In particular, data are lacking on chemsex practices and some uncertainty remains on past and current HCV screening and treatment practices. However, while our main outcomes of interest (HCV incidence and prevalence) were sensitive to four input parameters, our conclusions were remarkably robust to plausible data uncertainty. Third, we made a number of simplifying modelling assumptions. For example, we assumed homogeneous mixing due to the lack of data. However, our overall conclusions remained across a range of mixing assumptions. We also assumed a stable proportion of the high-risk group. Thus, we might have failed to account for changes in risk behaviours, which could alter the impact of risk reduction strategies. Fourth, we focussed our analysis on MSM living with HIV while there is growing evidence of HCV infections among HIV-uninfected MSM receiving HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP),<sup>41</sup> including in France.<sup>42</sup> Studies have also shown that MSM living with HIV and HIV-negative MSM share HCV transmission networks.<sup>43</sup> It is unclear whether and how PrEP could influence the dynamics of HCV infections among MSM living with HIV. However, as PrEP prescription requires regular follow-up, one could expect that new HCV infections among PrEP users will be diagnosed and treated early. This could contribute to reduce HCV incidence among HIV-negative MSM and, in turn, among MSM living with HIV. Finally, we did not account for migration or travel, even though studies suggest networks of HCV transmission between MSM living with HIV from different countries.<sup>44–46</sup>

## CONCLUSION

In France, current HCV screening and treatment practices (annual HCV screening and immediate treatment) among MSM living with HIV would have a marked impact on HCV transmission. This could also be the case in other settings where the vast majority of MSM living with HIV are already engaged in care, that is, in most high-income countries, provided that DAA treatment access is universal and HCV screening frequent enough. However, we show that combining HCV screening with strategies aimed at reducing high-risk sexual behaviours (ie, chemsex) is necessary to reach the WHO objective for HCV elimination in 2030. Further evidence is required to fully determine the best way to implement efficient risk reduction interventions in

practice and cost-effectiveness studies are needed to assess the efficiency of such interventions.

**Acknowledgements** We are grateful to Ramses Djidjou Demasse for the excellent discussions and advice on the mathematical modelling. We also thank Dominique Costagliola, Sophie Grabar, Jonathan Bellet and the ANRS CO4-FHDH (French hospital database on HIV) study group for their great help in providing access to the ANRS CO4-FHDH data, and who were directly involved in the HCV incidence estimates. We thank all the participants and research assistants of the ANRS CO4-FHDH cohort. We thank the PREVAGAY 2015 group. Finally, we thank the ANRS for financial support, and the Public Health Doctoral Network coordinated by the EHESP School of Public Health (École des hautes études en santé publique).

**Contributors** MC: study concept and design; methodology; acquisition of data; formal analysis and interpretation of results; drafting of the manuscript; critical revision of the manuscript for important intellectual content; obtained funding; approved final submission. AC: study concept and design; methodology; interpretation of results; drafting of the manuscript; critical revision of the manuscript for important intellectual content; study supervision; obtained funding; approved final submission. VS: interpretation of results; critical revision of the manuscript for important intellectual content; approved final submission. AV: acquisition of data; interpretation of results; critical revision of the manuscript for important intellectual content; approved final submission. JG: interpretation of results; critical revision of the manuscript for important intellectual content; approved final submission. ADP: methodology; interpretation of results; critical revision of the manuscript for important intellectual content; approved final submission. YY: study concept and design; methodology; interpretation of results; critical revision of the manuscript for important intellectual content; study supervision; approved final submission. SD-B: study concept and design; methodology; interpretation of results; drafting of the manuscript; critical revision of the manuscript for important intellectual content; study supervision; obtained funding; approved final submission. All authors have been involved in revising the content of this work, approved the final manuscript, and agree to be accountable for all aspects of the work. All authors have approved the final version of the manuscript.

**Funding** This work was supported by the French Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS), grant number 95031.

**Competing interests** VS has served on advisory boards for ViiV Healthcare (2016) and Gilead (2018) and reports lecture fees from Gilead (2017, 2019 and 2020), Janssen (2018 and 2020) and ViiV (2019), AbbVie (2018), outside the submitted work. SD-B has received consultancy honoraria from Intercept.

**Patient consent for publication** Not required.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer-reviewed.

**Data availability statement** All data relevant to the study are included in the article or uploaded as supplementary information.

**Supplemental material** This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

## ORCID iDs

Mathieu Castry <http://orcid.org/0000-0002-7406-3595>

Sylvie Deuffic-Burban <http://orcid.org/0000-0003-3241-7647>

## REFERENCES

- Hagan H, Jordan AE, Neuner J, et al. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2015;29:2335–45.
- van der Helm JJ, Prins M, del Amo J, et al. The hepatitis C epidemic among HIV-positive MSM: incidence estimates from 1990 to 2007. *AIDS* 2011;25:1083–91.
- Bourne A, Reid D, Hickson F, et al. Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: findings from a qualitative study. *Sex Transm Infect* 2015;91:564–8.
- Glynn RW, Byrne N, O'Dea S, et al. Chemsex, risk behaviours and sexually transmitted infections among men who have sex with men in Dublin, Ireland. *Int J Drug Policy* 2018;52:9–15.
- González-Baeza A, Dolengevich-Segal H, Pérez-Valero I, et al. Sexualized drug use (Chemsex) is associated with high-risk sexual behaviors and sexually transmitted infections in HIV-positive men who have sex with men: data from the U-SEX GESIDA 9416 study. *AIDS Patient Care STDS* 2018;32:112–8.



- 6 Hegazi A, Lee MJ, Whittaker W, et al. Chemsex and the city: sexualised substance use in gay bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *Int J STD AIDS* 2017;28:362–6.
- 7 Pufall EL, Kall M, Shahmanesh M, et al. Sexualized drug use ('chemsex') and high-risk sexual behaviours in HIV-positive men who have sex with men. *HIV Med* 2018;19:261–70.
- 8 Ottaway Z, Finnerty F, Amlani A, et al. Men who have sex with men diagnosed with a sexually transmitted infection are significantly more likely to engage in sexualised drug use. *Int J STD AIDS* 2017;28:91–3.
- 9 Pakianathan M, Whittaker W, Lee MJ, et al. Chemsex and new HIV diagnosis in gay, bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *HIV Med* 2018. doi:10.1111/hiv.12629. [Epub ahead of print: 22 May 2018].
- 10 Daskalopoulou M, Rodger AJ, Phillips AN, et al. Condomless sex in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: prevalence, correlates, and implications for HIV transmission. *Sex Transm Infect* 2017;93:590–8.
- 11 Drückler S, van Rooijen MS, de Vries HJC. Chemsex among men who have sex with men: a sexualized drug use survey among clients of the sexually transmitted infection outpatient clinic and users of a gay dating APP in Amsterdam, the Netherlands. *Sex Transm Dis* 2018;45:325–31.
- 12 Sikavi C, Chen PH, Lee AD, et al. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection in the era of direct-acting antiviral agents: no longer a difficult-to-treat population. *Hepatology* 2018;67:847–57.
- 13 Piroth L, Wittkop L, Lacombe K, et al. Efficacy and safety of direct-acting antiviral regimens in HIV/HCV-co-infected patients - French ANRS CO13 HEPAVIH cohort. *J Hepatol* 2017;67:23–31.
- 14 World Health Organization. *Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021, towards ending viral hepatitis*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2016.
- 15 Amele S, Peters L, Sluzhynska M, et al. Establishing a hepatitis C continuum of care among HIV/hepatitis C virus-coinfected individuals in EuroSIDA. *HIV Med* 2019;20:264–73.
- 16 Hajarizadeh B, Grebely J, Martinello M, et al. Hepatitis C treatment as prevention: evidence, feasibility, and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:317–27.
- 17 Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF). Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C, 2017. Available: <https://afeef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/RecommandationsAFEFMars2017.pdf> [Accessed 7 May 2020].
- 18 Castry M, Cousien A, Bellet J. HCV incidence among HIV-infected MSM in France: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. 27th Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI), Boston, Massachusetts, 2020.
- 19 Supervie V, Marty L, Lacombe J-M, et al. Looking beyond the cascade of HIV care to end the AIDS epidemic: estimation of the time interval from HIV infection to viral suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:348–55.
- 20 Marty L, Cazein F, Panjo H, et al. Revealing geographical and population heterogeneity in HIV incidence, undiagnosed HIV prevalence and time to diagnosis to improve prevention and care: estimates for France. *J Int AIDS Soc* 2018;21:e25100.
- 21 Sommen C, Saboni L, Sauvage C, et al. Time location sampling in men who have sex with men in the HIV context: the importance of taking into account sampling weights and frequency of venue attendance. *Epidemiol Infect* 2018;146:913–9.
- 22 Mary-Krause M, Grabar S, Lièvre L, et al. Cohort profile: French Hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol* 2014;43:1425–36.
- 23 Marin J-M, Pudlo P, Robert CP, et al. Approximate Bayesian computational methods. *Stat Comput* 2012;22:1167–80.
- 24 Csilléry K, François O, Blum M. ABC: an R package for Approximate Bayesian computation (ABC). *Methods in Ecology and Evolution* 2011;3.
- 25 Ragonnet R, Deuffic-Burban S, Boesecke C, et al. Estimating the time to diagnosis and the chance of spontaneous clearance during acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofw235.
- 26 Johnson WD, Diaz RM, Flanders WD, et al. Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.
- 27 R Core Team. *R: a language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2018. <https://www.R-project.org/>
- 28 Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, et al. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices Task force working Group-6. *Med Decis Making* 2012;32:722–32.
- 29 Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS* 2009;23:89–93.
- 30 Scott N, Stooev M, Wilson DP, et al. Eliminating hepatitis C virus as a public health threat among HIV-positive men who have sex with men: a multi-modelling approach to understand differences in sexual risk behaviour. *J Int AIDS Soc* 2018;21:e25059.
- 31 Boettiger DC, Salazar-Vizcaya L, Dore GJ, et al. Can Australia reach the world Health organization hepatitis C elimination goal by 2025 among human immunodeficiency virus-positive gay and bisexual men? *Clin Infect Dis* 2020;70:106–13.
- 32 Salazar-Vizcaya L, Kouyos RD, Zahnd C, et al. Hepatitis C virus transmission among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men: modeling the effect of behavioral and treatment interventions. *Hepatology* 2016;64:1856–69.
- 33 Martin NK, Jansen K, An der Heiden M, et al. Can HCV be eliminated among HIV-positive men who have sex with men in Berlin? A modeling analysis. *J Infect Dis* 2019;220.
- 34 Martin NK, Thornton A, Hickman M, et al. Can hepatitis C virus (HCV) direct-acting antiviral treatment as prevention reverse the HCV epidemic among men who have sex with men in the United Kingdom? epidemiological and modeling insights. *Clin Infect Dis* 2016;62:1072–80.
- 35 Virlogeux V, Zoulim F, Pugliese P, et al. Modeling HIV-HCV coinfection epidemiology in the direct-acting antiviral era: the road to elimination. *BMC Med* 2017;15:217.
- 36 Popping S, Hullege SJ, Boerekamps A, et al. Early treatment of acute hepatitis C infection is cost-effective in HIV-infected men-who-have-sex-with-men. *PLoS One* 2019;14:e0210179.
- 37 Macgregor L, Desai M, Martin NK, et al. Scaling up screening and treatment for elimination of hepatitis C among men who have sex with men in the era of HIV pre-exposure prophylaxis. *EClinicalMedicine* 2020;19:100217.
- 38 Künzler-Heule P, Engberg S, Battegay M, et al. Screening HIV-positive men who have sex with men for hepatitis C re-infection risk: is a single question on condom-use enough? A sensitivity analysis. *BMC Infect Dis* 2019;19:821.
- 39 Braun DL, Hampel B, Kouyos R, et al. High cure rates with Grazoprevir-Elbasvir with or without ribavirin guided by genotypic resistance testing among human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2019;68:569–76.
- 40 Tomkins A, George R, Kliner M. Sexualised drug taking among men who have sex with men: a systematic review. *Perspect Public Health* 2019;139:23–33.
- 41 Price JC, McKinney JE, Crouch P-C, et al. Sexually acquired hepatitis C infection in HIV-uninfected men who have sex with men using preexposure prophylaxis against HIV. *J Infect Dis* 2019;219:1373–6.
- 42 Cotte L, Cua E, Reynes J, et al. Hepatitis C virus incidence in HIV-infected and in preexposure prophylaxis (PrEP)-using men having sex with men. *Liver Int* 2018;38:1736–40.
- 43 Nguyen T, Delaugerre C, Valantin M-A, et al. Shared HCV transmission networks among HIV-1-positive and HIV-1-negative men having sex with men by ultradeep sequencing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019;82:105–10.
- 44 van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology* 2009;136:1609–17.
- 45 Salazar-Vizcaya L, Kouyos RD, Metzner KJ, et al. Changing trends in international versus domestic HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men: a perspective for the direct-acting antiviral scale-up era. *J Infect Dis* 2019;220:91–9.
- 46 Visseaux B, Hué S, Le Hingrat Q, et al. Phylogenetic investigation of HCV-4d epidemic in Paris MSM HIV population reveals a still active outbreak and a strong link to the Netherlands. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:785.e1–4.
- 47 Santé publique France. Bulletin de santé publique VIH/sida. Découvertes de séropositivité VIH et diagnostics de sida - France, 2018, 2019. Available: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-sida.-octobre-2019> [Accessed 7 May 2020].

Supplementary Information

Impact of test-and-treat and risk reduction strategies on HCV  
transmission among MSM living with HIV in France: a modelling  
approach

Mathieu Castry<sup>1</sup>, Anthony Cousien<sup>1</sup>, Virginie Supervie<sup>2</sup>, Annie Velter<sup>3</sup>, Jade Ghosn<sup>1,4</sup>, A.  
David Paltiel<sup>5</sup>, Yazdan Yazdanpanah<sup>1,4</sup>, Sylvie Deuffic-Burban<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université de Paris, Inserm, IAME, F-75006 Paris, France

<sup>2</sup>Sorbonne Université, Inserm, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, Paris, France

<sup>3</sup>Santé Publique France, Saint-Maurice, France

<sup>4</sup>Service de maladies Infectieuses et tropicales, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France

<sup>5</sup>Yale School of Public Health, New Haven CT, USA

## **S1. Initial distribution of the population**

Initial distribution of the population of men who have sex with men (MSM) living with HIV in 2014 was derived from three main sources: a modelling work describing the HIV epidemic and cascade of care in France (including among MSM living with HIV) [1], the French Hospital Database on HIV (ANRS CO4-FHDH) [2] and the cross-sectional survey PREVAGAY 2015 (conducted among French MSM attending gay venues) [3].

### **S1.1 Population size and distribution across the HIV cascade of care**

Using a previously published modelling work, the initial total population was set at 53,200 MSM living with HIV in 2014. Distribution across the HIV cascade of care was: 9,200 non-diagnosed, 2,700 diagnosed and 41,300 in care [1].

### **S1.2 Proportion of MSM living with HIV engaged in chemsex practices (high-risk group)**

We measured the proportion of high-risk MSM living with HIV in France using data from the PREVAGAY 2015 study. PREVAGAY 2015 is an anonymous cross-sectional study conducted between September and December 2015 among MSM attending gay venues in five French metropolitan cities (Lille, Lyon, Montpellier, Nice and Paris) [3]. We estimated the proportion of MSM living with HIV engaged in chemsex practices in the last 12 months at 28%. It should be noted that we assumed that this proportion also applied to newly HIV-infected MSM (i.e. model entry) so that it was stable throughout the simulation.

### **S1.3 Distribution across the HCV cascade of care**

We found no estimate of the distribution of HCV chronically infected MSM living with HIV in France across the HCV cascade of care. In the model, HIV-diagnosed (not in care) and HCV-infected MSM could be either undiagnosed (D\_ND) or diagnosed (D\_D) for HCV. We assumed that this population was divided half and half between these two compartments. The same assumption was made for MSM in HIV care, either HCV undiagnosed (LC\_ND) or in care (LC\_LC).

## **S1.4 HCV prevalence**

We estimated the HCV seroprevalence among MSM living with HIV at 6.67% at 1<sup>st</sup> of January 2014, using data from the ANRS CO4-FHDH cohort. We then used published data on the proportion of HCV-RNA positive among anti-HCV-positive individuals living with HIV in 2014 in Western Europe [4] of approximately 60%, to derive a viral prevalence of 4.00% (estimated chronic prevalence among MSM in HIV care). The same methodology was applied to estimate the prevalence among MSM living with HIV not in care (undiagnosed or diagnosed). For that purpose, we used data on MSM living with HIV who were new entrants in the ANRS CO4-FHDH cohort at 1<sup>st</sup> January 2014 as a proxy for MSM living with HIV not in care. We estimated the HCV seroprevalence at 3.85% in this group, and thus the chronic prevalence (HCV RNA positive) at 2.31%. We then derived the global HCV prevalence using these estimates as well as the population size in these two groups (i.e. 41,300 in HIV care and 11,900 not in HIV care, diagnosed or undiagnosed). Therefore, we estimated the initial chronic HCV prevalence among MSM living with HIV in France in 2014 at 3.62%. Of note, that proportion is close to the one estimated in PREVAGAY 2015 of 3% [5].

Finally, in the PREVAGAY 2015 study: 9.49% of MSM living with HIV engaged in chemsex practices were HCV-RNA positive, while this proportion was 0.41% among those not engaged in chemsex practices. From this, we estimated that the HCV prevalence in the high-risk group was 23 times higher than that in the low-risk group. This allowed us to estimate the following prevalence estimates by risk group: 0.55% among low-risk MSM (in HIV care); 12.86% among high-risk MSM (in HIV care); 0.32% among low-risk MSM (not in HIV care); 7.42% among high-risk MSM (not in HIV care).

## **S1.5 Distribution in the natural history model**

We found no estimate of the distribution of HCV chronically infected MSM living with HIV in France according to Metavir score. We assumed that the initial fibrosis stage distribution in the population between F0 and F4 was 30%-25%-25%-10%-10% (i.e. that most of the HCV-infected population was in the first stages of the infection) and supposed that the prevalence of cirrhosis complications was negligible.



## S2. Model description

We proposed a mathematical model describing the hepatitis C (HCV) epidemic among men who have sex with men (MSM) living with HIV in France. We used a deterministic, discrete-time, compartmental model.

### S2.1 Description of the flows between compartments

#### S2.1.1 Risk stratification

We stratified the population of MSM living with HIV into two risk groups (low and high) to account for heterogeneity in sexual and drug-related behaviours and risk of acquiring HCV; we used the subscript  $r \in \{l, h\}$  ( $l$  stands for low-risk and  $h$  stands for high-risk) to denote these two populations. It should be noted that we assumed no transition between risk groups, so that the proportion of high-risk MSM remained stable throughout the simulation.

#### S2.1.2 HCV infection and HCV and HIV cascades of care

The flow diagram describing the HCV transmission model is shown in **Figure S1.A**. Each new individual entered the model as a newly HIV-infected and undiagnosed MSM, either HCV uninfected (ND\_X) or already HCV coinfecting (ND\_ND). Entry in the model was the yearly number of new HIV infections ( $\pi$ ), i.e. HIV incidence among MSM in France. We assumed that a proportion entered in the model with HCV coinfection ( $\pi'$ ). Those who were HCV uninfected (ND\_X) could become acutely infected with a force of infection which depended on their sexual risk behaviour ( $\lambda_r$ ) and became undiagnosed for both infections (ND\_ND). Otherwise, if not HCV-infected, they could become diagnosed for their HIV infection at a rate  $\tau_a$ . Once diagnosed for HIV they could be acutely infected with HCV (D\_ND) with the same force of infection  $\lambda_r$ . If not, they could be enrolled in care (LC\_X) at a rate  $\phi_a$ . Once linked to care they also had a risk to become HCV infected (LC\_ND). Moreover, we hypothesized that HIV-diagnosed but HCV-undiagnosed individuals (D\_ND) entered in HIV care first (LC\_ND), before entering in HCV care (LC\_LC) at a rate  $\phi_b$ . More importantly,  $\phi_b$  was the parameter used for screening strategies (we considered HCV screening as a proxy for entry into HCV care among MSM already in HIV care).

Those undiagnosed for both infections (ND\_ND) could be diagnosed for HIV and HCV at a rate  $\tau_b$ , the underlying assumption being that if a coinfecting MSM was diagnosed for one infection (either HIV or HCV) then he was necessarily diagnosed for the other one (i.e. with a HIV-HCV screening). They could subsequently enter in care for both infections (LC\_LC) at a rate  $\phi_c$ , and be treated at a rate  $\alpha$ . Treatment had a fixed duration  $T_t$  and could lead to sustained virological response (SVR) with a probability  $p_{SVR}$ . Those who achieved SVR between acute infection and fibrosis stage F3 cleared the virus and became susceptible to re-infection; i.e. they returned to the susceptible state (LC\_X) and could be re-infected in the same manner as MSM who had never been infected with HCV. Specifically, we have divided the following compartments to distinguish reinfections from primary infections: D\_X, LC\_X, D\_ND, D\_D, LC\_ND and LC\_LC. If they achieved SVR from fibrosis stage F4 we assumed they could progress to DC and HCC (LC\_ST), although at reduced risk compared with those who did not achieve SVR (LC\_FT). We assumed MSM could not escape this state (LC\_FT), given that we did not include the possibility of retreatment for non-responders. However, a MSM could be treated again in the case of re-infection after SVR. Once linked to care, individuals could be lost to follow-up at rate  $\phi$  and came back in a diagnosed, non-linked to care state.

### **S2.1.3 Hepatitis C disease progression model**

The model also tracked the HCV disease progression, as displayed in **Figure S1.B**. We used the subscript  $h$  to distinguish the stages of the disease. The first part of the model describes the acute infection phase. During that period a proportion ( $p_{sc}$ ) of individuals spontaneously cleared their acute infection after a duration of time ( $T_a$ ) and returned to a susceptible compartment. Those who did not spontaneously clear their acute infection ( $1 - p_{sc}$ ) for the duration of the acute infection progressed to chronic infection. Then the model described the fibrosis progression. METAVIR scores are used to classify stages of liver disease: from F0 (no fibrosis) to F4 (compensated cirrhosis). Chronically infected individuals at fibrosis stage F4 could then progress to decompensated cirrhosis (DC) or develop hepatocellular carcinoma (HCC). Besides, individuals in DC stage could also develop HCC. Finally, a specific HCV-related risk of mortality was applied to the most severe stages of chronic hepatitis C (DC and HCC).

## S2.2 Difference equations

For simplicity, we used a notation with subscripts for risk groups (with  $r \in \{l, h\}$  corresponding to low-risk and high-risk group) and disease progression (with  $h \in \{0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8\}$ ). When possible, we summarized the equations for several values of disease progression (e.g. when  $h = 2, 3, 4$ , corresponding to fibrosis stages F1, F2, F3). We adopted the following system of difference equations to model HCV transmission among MSM living with HIV in France:

### Susceptible compartments

$$ND\_X_r^{t+1} = ND\_X_r^t + \pi_r + psc \left( \frac{1}{Ta} \right) ND\_ND_{r,0}^t - (\sigma_{rr'} + \tau_a + \mu + \lambda_r) ND\_X_r^t$$

$$D\_X_r^{t+1} = D\_X_r^t + \tau_a (ND\_X_r^t) + \varphi(LC\_X_r^t) + psc \left( \frac{1}{Ta} \right) (D\_ND_{r,0}^t + D\_D_{r,0}^t) - (\phi_a + \mu + \lambda_r) D\_X_r^t$$

$$LC\_X_r^{t+1} = LC\_X_r^t + \phi_a (D\_X_r^t) + \left( p_{RVS} \times \frac{1}{Tt} \right) LC\_TR_{r,h \in [0;4]}^t + psc \left( \frac{1}{Ta} \right) (LC\_ND_{r,0}^t + LC\_LC_{r,0}^t) - (\varphi + \mu + \lambda_r) LC\_X_r^t$$

### HIV-HCV undiagnosed compartments

$$ND\_ND_{r,0}^{t+1} = ND\_ND_{r,0}^t + \pi'_{r,0} + \lambda_r (ND\_X_r^t) - \left( \tau b + \mu + \frac{1}{Ta} \right) ND\_ND_{r,0}^t$$

$$ND\_ND_{r,1}^{t+1} = ND\_ND_{r,1}^t + \pi'_{r,1} + (1 - psc) \left( \frac{1}{Ta} \right) ND\_ND_{r,0}^t - (\tau b + \mu + \rho_{12}) ND\_ND_{r,1}^t$$

$$\text{for } h \in [2, 3, 4], ND\_ND_{r,h}^{t+1} = ND\_ND_{r,h}^t + \pi'_{r,h} + \rho_{(h-1)h} (ND\_ND_{r,h-1}^t) - (\tau b + \mu + \rho_{h(h+1)}) ND\_ND_{r,h}^t$$

$$ND\_ND_{r,5}^{t+1} = ND\_ND_{r,5}^t + \pi'_{r,5} + \rho_{45} (ND\_ND_{r,4}^t) - (\tau b + \mu + \rho_{56} + \rho_{57}) ND\_ND_{r,5}^t$$

$$ND\_ND_{r,6}^{t+1} = ND\_ND_{r,6}^t + \pi'_{r,6} + \rho_{56} (ND\_ND_{r,5}^t) - (\tau b + \mu + \rho_{67} + \rho_{68}) ND\_ND_{r,6}^t$$

$$ND\_ND_{r,7}^{t+1} = ND\_ND_{r,7}^t + \pi'_{r,7} + \rho_{57} (ND\_ND_{r,5}^t) + \rho_{67} (ND\_ND_{r,6}^t) - (\tau b + \mu + \rho_{78}) ND\_ND_{r,7}^t$$

$$ND\_ND_{r,8}^{t+1} = ND\_ND_{r,8}^t + \rho_{68} (ND\_ND_{r,6}^t) + \rho_{78} (ND\_ND_{r,7}^t)$$

### HIV-HCV diagnosed compartments

$$D\_D_{r,0}^{t+1} = D\_D_{r,0}^t + \tau b(ND\_ND_{r,0}^t) + \varphi(LC\_LC_{r,0}^t) - \left(\phi c + \mu + \frac{1}{Ta}\right) D\_D_{r,0}^t$$

$$D\_D_{r,1}^{t+1} = D\_D_{r,1}^t + (1 - psc) \left(\frac{1}{Ta}\right) D\_D_{r,0}^t + \tau b(ND\_ND_{r,1}^t) + \varphi(LC\_LC_{r,1}^t) - (\phi c + \mu + \rho_{12}) D\_D_{r,1}^t$$

$$\text{for } h \in [2,3,4], D\_D_{r,h}^{t+1} = D\_D_{r,h}^t + \rho_{(h-1)h} (D\_D_{r,h-1}^t) + \tau b(ND\_ND_{r,h}^t) + \varphi(LC\_LC_{r,h}^t) - (\phi c + \mu + \rho_{h(h+1)}) D\_D_{r,h}^t$$

$$D\_D_{r,5}^{t+1} = D\_D_{r,5}^t + \varphi(LC\_LC_{r,5}^t) + \rho_{45} (D\_D_{r,4}^t) + \tau b(ND\_ND_{r,5}^t) - (\phi c + \mu + \rho_{56} + \rho_{57}) D\_D_{r,5}^t$$

$$D\_D_{r,6}^{t+1} = D\_D_{r,6}^t + \sigma_{r'r} (D\_D_{r',6}^t) + \varphi(LC\_LC_{r,6}^t) + \rho_{56} (D\_D_{r,5}^t) + \tau b(ND\_ND_{r,6}^t) - (\phi c + \mu + \rho_{67} + \rho_{68}) D\_D_{r,6}^t$$

$$D\_D_{r,7}^{t+1} = D\_D_{r,7}^t + \varphi(LC\_LC_{r,7}^t) + \rho_{57} (D\_D_{r,5}^t) + \rho_{67} (D\_D_{r,6}^t) + \tau b(ND\_ND_{r,7}^t) - (\phi c + \mu + \rho_{78}) D\_D_{r,7}^t$$

$$D\_D_{r,8}^{t+1} = D\_D_{r,8}^t + \rho_{68} (D\_D_{r,6}^t) + \rho_{78} (D\_D_{r,7}^t)$$

### HIV diagnosed, HCV undiagnosed compartments

$$D\_ND_{r,0}^{t+1} = D\_ND_{r,0}^t + \lambda_r (D\_X_r^t) + \varphi(LC\_ND_{r,0}^t) - \left(\phi a + \mu + \frac{1}{Ta}\right) D\_ND_{r,0}^t$$

$$D\_ND_{r,1}^{t+1} = D\_ND_{r,1}^t + (1 - psc) \left(\frac{1}{Ta}\right) D\_ND_{r,0}^t + \varphi(LC\_ND_{r,1}^t) - (\phi a + \mu + \rho_{12}) D\_ND_{r,1}^t$$

$$\text{for } h \in [2,3,4], D\_ND_{r,h}^{t+1} = D\_ND_{r,h}^t + \rho_{(h-1)h} (D\_ND_{r,h-1}^t) + \varphi(LC\_ND_{r,h}^t) - (\phi a + \mu + \rho_{h(h+1)}) D\_ND_{r,h}^t$$

$$D\_ND_{r,5}^{t+1} = D\_ND_{r,5}^t + \rho_{45} (D\_ND_{r,4}^t) + \varphi(LC\_ND_{r,5}^t) - (\phi a + \mu + \rho_{56} + \rho_{57}) D\_ND_{r,5}^t$$

$$D\_ND_{r,6}^{t+1} = D\_ND_{r,6}^t + \rho_{56} (D\_ND_{r,5}^t) + \varphi(LC\_ND_{r,6}^t) - (\phi a + \mu + \rho_{67} + \rho_{68}) D\_ND_{r,6}^t$$

$$D\_ND_{r,7}^{t+1} = D\_ND_{r,7}^t + \rho_{57} (D\_ND_{r,5}^t) + \rho_{67} (D\_ND_{r,6}^t) + \varphi(LC\_ND_{r,7}^t) - (\phi a + \mu + \rho_{78}) D\_ND_{r,7}^t$$

$$D\_ND_{r,8}^{t+1} = D\_ND_{r,8}^t + \rho_{68} (D\_ND_{r,6}^t) + \rho_{78} (D\_ND_{r,7}^t)$$

### HIV linked to care, HCV undiagnosed compartments

$$LC\_ND_{r,0}^{t+1} = LC\_ND_{r,0}^t + \lambda_r(LC\_X_r^t) + \phi a(D\_ND_{r,0}^t) - \left(\varphi + \phi b + \mu + \frac{1}{Ta}\right) LC\_ND_{r,0}^t$$

$$LC\_ND_{r,1}^{t+1} = LC\_ND_{r,1}^t + (1 - psc) \left(\frac{1}{Ta}\right) LC\_ND_{r,0}^t + \phi a(D\_ND_{r,1}^t) - (\varphi + \phi b + \mu + \rho_{12}) LC\_ND_{r,1}^t$$

$$\text{for } h \in [2,3,4], LC\_ND_{r,h}^{t+1} = LC\_ND_{r,h}^t + \rho_{(h-1)h} (LC\_ND_{r,h-1}^t) + \phi a(D\_ND_{r,h}^t) - (\varphi + \phi b + \mu + \rho_{h(h+1)}) LC\_ND_{r,h}^t$$

$$LC\_ND_{r,5}^{t+1} = LC\_ND_{r,5}^t + \rho_{45} (LC\_ND_{r,4}^t) + \phi a(D\_ND_{r,5}^t) - (\varphi + \phi b + \mu + \rho_{56} + \rho_{57}) LC\_ND_{r,5}^t$$

$$LC\_ND_{r,6}^{t+1} = LC\_ND_{r,6}^t + \rho_{56} (LC\_ND_{r,5}^t) + \phi a(D\_ND_{r,6}^t) - (\varphi + \phi b + \mu + \rho_{67} + \rho_{68}) LC\_ND_{r,6}^t$$

$$LC\_ND_{r,7}^{t+1} = LC\_ND_{r,7}^t + \rho_{57} (LC\_ND_{r,5}^t) + \rho_{67} (LC\_ND_{r,6}^t) + \phi a(D\_ND_{r,7}^t) - (\varphi + \phi b + \mu + \rho_{78}) LC\_ND_{r,7}^t$$

$$LC\_ND_{r,8}^{t+1} = LC\_ND_{r,8}^t + \rho_{68} (LC\_ND_{r,6}^t) + \rho_{78} (LC\_ND_{r,7}^t)$$

### HIV-HCV linked to care compartments

$$LC\_LC_{r,0}^{t+1} = LC\_LC_{r,0}^t + \phi b(LC\_ND_{r,0}^t) + \phi c(D\_D_{r,0}^t) - \left(\varphi + \alpha + \mu + \frac{1}{Ta}\right) LC\_LC_{r,0}^t$$

$$LC\_LC_{r,1}^{t+1} = LC\_LC_{r,1}^t + (1 - psc) \left(\frac{1}{Ta}\right) LC\_LC_{r,0}^t + \phi b(LC\_ND_{r,1}^t) + \phi c(D\_D_{r,1}^t) - (\varphi + \alpha + \mu + \rho_{12}) LC\_LC_{r,1}^t$$

$$\text{for } h \in [2,3,4], LC\_LC_{r,h}^{t+1} = LC\_LC_{r,h}^t + \rho_{(h-1)h} (LC\_LC_{r,h-1}^t) + \phi b(LC\_ND_{r,h}^t) + \phi c(D\_D_{r,h}^t) - (\varphi + \alpha + \mu + \rho_{h(h+1)}) LC\_LC_{r,h}^t$$

$$LC\_LC_{r,5}^{t+1} = LC\_LC_{r,5}^t + \rho_{45} (LC\_LC_{r,4}^t) + \phi b(LC\_ND_{r,5}^t) + \phi c(D\_D_{r,5}^t) - (\varphi + \alpha + \mu + \rho_{56} + \rho_{57}) LC\_LC_{r,5}^t$$

$$LC\_LC_{r,6}^{t+1} = LC\_LC_{r,6}^t + \rho_{56} (LC\_LC_{r,5}^t) + \phi b(LC\_ND_{r,6}^t) + \phi c(D\_D_{r,6}^t) - (\varphi + \alpha + \mu + \rho_{67} + \rho_{68}) LC\_LC_{r,6}^t$$

$$LC\_LC_{r,7}^{t+1} = LC\_LC_{r,7}^t + \rho_{57}(LC\_LC_{r,5}^t) + \rho_{67}(LC\_LC_{r,6}^t) + \phi b(LC\_ND_{r,7}^t) + \phi c(D\_D_{r,7}^t) - (\varphi + \alpha + \mu + \rho_{78})LC\_LC_{r,7}^t$$

$$LC\_LC_{r,8}^{t+1} = LC\_LC_{r,8}^t + \rho_{68}(LC\_LC_{r,6}^t) + \rho_{78}(LC\_LC_{r,7}^t)$$

### HCV treatment compartments

$$LC\_TR_{r,0}^{t+1} = LC\_TR_{r,0}^t + \alpha(LC\_LC_{r,0}^t) - \left(\mu + \frac{1}{T_{acute}^t}\right)LC\_TR_{r,0}^t$$

$$for\ h \in [1,2,3,4,5,6,7], LC\_TR_{r,h}^{t+1} = LC\_TR_{r,h}^t + \alpha(LC\_LC_{r,h}^t) - \left(\mu + \frac{1}{T_{chronic}^t}\right)LC\_TR_{r,h}^t$$

### HCV post treatment failure compartments

$$LC\_FT_{r,0}^{t+1} = LC\_FT_{r,0}^t + (1 - pSVR)\left(\frac{1}{T_{acute}^t}\right)LC\_TR_{r,0}^t - \left(\mu + \frac{1}{T_a}\right)LC\_FT_{r,0}^t$$

$$LC\_FT_{r,1}^{t+1} = LC\_FT_{r,1}^t + (1 - psc)\left(\frac{1}{T_a}\right)LC\_FT_{r,0}^t + (1 - pSVR)\left(\frac{1}{T_{chronic}^t}\right)LC\_TR_{r,1}^t - (\mu + \rho_{12})LC\_FT_{r,1}^t$$

$$for\ h \in [2,3,4], LC\_FT_{r,h}^{t+1} = LC\_FT_{r,h}^t + \rho_{(h-1)h}(LC\_FT_{r,h-1}^t) + (1 - pSVR)\left(\frac{1}{T_{chronic}^t}\right)LC\_TR_{r,h}^t - (\mu + \rho_{h(h+1)})LC\_FT_{r,h}^t$$

$$LC\_FT_{r,5}^{t+1} = LC\_FT_{r,5}^t + \rho_{45}(LC\_FT_{r,4}^t) + (1 - pSVR)\left(\frac{1}{T_{chronic}^t}\right)LC\_TR_{r,5}^t - (\mu + \rho_{56} + \rho_{57})LC\_FT_{r,5}^t$$

$$LC\_FT_{r,6}^{t+1} = LC\_FT_{r,6}^t + \rho_{56}(LC\_FT_{r,5}^t) + (1 - pSVR)\left(\frac{1}{T_{chronic}^t}\right)LC\_TR_{r,6}^t - (\mu + \rho_{67} + \rho_{68})LC\_FT_{r,6}^t$$

$$LC\_FT_{r,7}^{t+1} = LC\_FT_{r,7}^t + \rho_{57}(LC\_FT_{r,5}^t) + \rho_{67}(LC\_FT_{r,6}^t) + (1 - pSVR)\left(\frac{1}{T_{chronic}^t}\right)LC\_TR_{r,7}^t - (\mu + \rho_{78})LC\_FT_{r,7}^t$$

$$LC\_FT_{r,8}^{t+1} = LC\_FT_{r,8}^t + \rho_{68}(LC\_FT_{r,6}^t) + \rho_{78}(LC\_FT_{r,7}^t)$$

### HCV post-SVR compartments

$$LC\_ST_{r,5}^{t+1} = LC\_ST_{r,5}^t + pSVR\left(\frac{1}{T_{chronic}^t}\right)LC\_TR_{r,5}^t - (\mu + \varepsilon_{56} + \varepsilon_{57})LC\_ST_{r,5}^t$$

$$LC\_ST_{r,6}^{t+1} = LC\_ST_{r,6}^t + pSVR(\frac{1}{T_{chronic}^t})LC\_TR_{r,6}^t + \varepsilon_{56}(LC\_ST_{r,5}^t) - (\mu + \varepsilon_{67} + \varepsilon_{68})LC\_ST_{r,6}^t$$

$$LC\_ST_{r,7}^{t+1} = LC\_ST_{r,7}^t + pSVR(\frac{1}{T_{chronic}^t})LC\_TR_{r,7}^t + \varepsilon_{57}(LC\_ST_{r,5}^t) + \varepsilon_{67}(LC\_ST_{r,6}^t) - (\mu + \varepsilon_{78})LC\_ST_{r,7}^t$$

$$LC\_ST_{r,8}^{t+1} = LC\_ST_{r,8}^t + \varepsilon_{68}(LC\_ST_{r,6}^t) + \varepsilon_{78}(LC\_ST_{r,7}^t)$$

### S3. Force of infection and model calibration

#### S3.1 The force of infection

The model explicitly included risk heterogeneity depending on MSM sexual practices and the mixing between these categories. These interactions were represented within the force of infection  $\lambda_r$  which also depended on time. We assumed that the force of infection was the same for HIV undiagnosed, HIV diagnosed or HIV linked to care MSM, as well as for primary and reinfections. Thus, we had to estimate two different forces of infection, one for each group:

Force of infection for the low-risk group:  $\lambda_l = (\beta_{ll} \times I_l/N) + (\beta_{lh} \times I_h/N)$

Force of infection for the high-risk group:  $\lambda_h = (\beta_{hl} \times I_l/N) + (\beta_{hh} \times I_h/N)$

Where, for each risk group  $r$ ,  $I_r$  was the number of infectious individuals,  $\beta_{rr'}$  represented the transmission parameter from risk group  $r'$  to risk group  $r$  and  $N$  the total number of individuals in the population.

Due to the lack of data in the literature on sexual mixing, we assumed homogeneous mixing between groups (which means that each individual had the same probability of contact with all others in the population, with no mixing preferences). Consequently:  $\beta_{ll} = \beta_{lh} = \beta_l$  and  $\beta_{hl} = \beta_{hh} = \beta_h$ . Where  $\beta_l$  and  $\beta_h$  were the transmission parameters for the low-risk and the high-risk group, respectively. Finally, the force of infection is represented by the following equation:

$$\lambda_r = \beta_r \times I/N$$

Therefore, only two specific transmission parameters had to be estimated:  $\beta_l$  (for the low-risk group) and  $\beta_h$  (for the high-risk group). We assigned a relative risk of HCV infection for the high-risk group ( $RR_h$ ) compared with the low-risk group so that  $\beta_h = \beta_l \times (RR_h)$ .

The transmission parameter for the low-risk group ( $\beta_l$ ) was then numerically derived to fit incidence rates in the calibration process.



### S3.2 Estimating the transmission parameter by Approximate Bayesian Computation

For sophisticated models where the likelihood can be numerically intractable, methods based on the likelihood fail to provide good estimates for parameters. Approximate Bayesian Computation is a computational method used to infer some parameters without likelihood estimation [6].

The main idea of Approximate Bayesian Computation is to repeatedly sample a parameter value,  $\theta_i$ , from its prior distribution to simulate a dataset,  $y_i$ , for  $i = 1, \dots, n$  where  $n$  is the number of simulations. Then, we compute the value of a summary statistic  $s_i$  and compare it to the value of the summary statistic obtained from the actual data,  $s_{obs}$ , using a distance measure  $d$ . If the distance between  $s_{obs}$  and  $s_i$  is less than  $d$ , the parameter value  $\theta_i$  is accepted. A threshold for  $d$  is usually obtained by providing the tolerance rate  $\omega$ , defined as the proportion of accepted simulations.

In our case, the parameter of interest was  $\beta_l$  (transmission parameter for the low-risk group) and the informative summary statistic used to infer its value was the primary HCV incidence. The ANRS CO4-FHDH cohort allowed us to estimate the primary HCV incidence among MSM living with HIV in care between 2014 and 2017 [7]: 0.98/100 person-years (py) in 2014, 0.82/100 py in 2015, 0.67/100 py in 2016 and 0.45/100 py in 2017. We used the package “abc” [8] of the statistical software R [9].

We performed 500,000 simulations and the tolerance threshold  $\omega$  was set at 0.1. The prior law distribution was  $\beta_l \sim U[0; 0.02]$  where  $U[a; b]$  is a uniform law on  $[a; b]$ . We found the following results:  $\beta_l = 0.0119$  [95% CI: 0.0110 – 0.0128].

## **S4. Input parameters**

**Table S1** summarizes the values for the parameters used in the model and the assumptions we made. In this section, we detail some of these parameters.

### **S4.1 HCV prevalence among new entries**

Surveillance data from Santé publique France showed that among newly HIV-diagnosed MSM, 3% also discovered HCV infection (serology) at the same time [10]. This information supports the idea that MSM can acquire both infections simultaneously or that a part of HIV infections occurred among already HCV-infected MSM. Thus, considering that a proportion of anti-HCV-positive individuals is also HCV-RNA positive, we assumed that 2% of newly HIV-infected MSM were HCV-coinfected.

### **S4.2 Relative risk of HCV infection for the high-risk group compared with the low-risk group**

We estimated the relative risk at 5.60 using data from the PREVAGAY 2015 study. It was calculated as the ratio between HCV seroprevalence among MSM living with HIV engaged in chemsex practices (=12.32% [95% CI: 6.69 – 21.11]) and among MSM living with HIV not engaged in chemsex practices (2.20% [95% CI: 0.84 – 5.45]).

### **S4.3 Progression parameters (natural history model)**

Estimates of the transition rates between stages F0, F1, F2, F3 and F4 specific to HIV-HCV coinfecting individuals were available in Thein et al. [11]. We found no estimates specific to the population of MSM living with HIV for cirrhosis complications and HCV-related death, but Salmon-Ceron et al. [12] provided estimates of the progression to DC and HCC, including among HIV-HCV coinfecting individuals; and HCV-related deaths rates for the general population [13,14]. We found no specific estimates of the progression from DC to HCC ( $\rho_{67}$ ) so we assumed that this rate was equal to the transition rate from F4 to HCC ( $\rho_{57}$ ). We did not specifically include the effect of antiretroviral treatment (ART) on HCV disease progression. However, we think this is a minor limitation because most of MSM living with HIV are already on ART.

## **S4.4 HCV treatment uptake progression from 2014 to 2019**

Several important improvements in HCV treatment uptake occurred in recent years in France, particularly among MSM living with HIV. We made a number of plausible assumptions in order to reflect these evolutions, presented in **Table S2**. In particular, although direct-acting antiviral (DAA) therapy was available without restriction from 2014 for patients living with HIV, we supposed that the time from HCV diagnosis to treatment initiation gradually shortened during that period (i.e. initial prioritization of the most the severe stages).

## **S5. Description of the scenarios**

The scenarios and the corresponding parameters are summarized in **Table S3**.

Screening strategies applied to MSM living with HIV in care, as they can be frequently and routinely tested. The interest parameter value for screening strategies was based on a modelling study assessing the time from HCV infection to HCV diagnosis when screening every 6 or 3 months [15]. For the reference scenario (i.e. annual screening) we assumed that this time interval was 1 year [7].

Risk reduction strategies were assumed to target all MSM living with HIV. Though mainly theoretical, the proposed risk reduction scenarios were chosen to represent potential interventions aimed at decreasing the risk of HCV acquisition and transmission among MSM practicing chemsex. In the absence of evidence regarding interventions targeting chemsex for HCV infection, we relied on results from the literature on risk reduction interventions for HIV transmission among MSM. In particular, a Cochrane review and meta-analysis found a reduction of 27% (95% confidence interval: 15% to 37%) in the risk of unprotected anal sex compared with no or minimal intervention [16]. We therefore considered 20% risk reduction as an achievable target and 50% risk reduction as an optimistic scenario.

## S6. Description of additional sensitivity analyses

### S6.1 Sensitivity analysis assuming assortative mixing

We performed a sensitivity analysis, assuming that most sexual partnerships occurred within the same risk group (i.e. assortative mixing). Here, the force of infection depends on the mixing matrix:

$$\sigma = \begin{pmatrix} \sigma_{hh} & \sigma_{hl} \\ \sigma_{lh} & \sigma_{ll} \end{pmatrix}$$

Where  $\sigma_{rr'}$  depicts the probability for an  $r$ -risk individual to have a sexual partnership with an  $r'$ -risk individual (with  $r \in \{l, h\}$  corresponding to low-risk and high-risk group). The elements of the mixing matrix verify  $0 < \sigma_{rr'} < 1$  and  $\sum_r \sigma_{rr'} = 1$

In this theoretical analysis, we assumed that 90% of partnerships were formed between individuals within the same risk group, that is:

$$\sigma = \begin{pmatrix} 0.9 & 0.1 \\ 0.1 & 0.9 \end{pmatrix}$$

Because we lacked data on the contact rate (or total number of partnerships) of MSM according to their risk behaviour, we used a simplified form for the force of infection:

$$\lambda_r = \sum_{r' \in \{h, l\}} \frac{\sigma_{rr'} \beta_{r'} I_{r'}}{N_{r'}}$$

Where, for each risk group  $r'$ ,  $I_{r'}$  was the number of infectious individuals,  $N_{r'}$  was the total population, and  $\beta_{r'}$  represented the transmission parameter from risk group  $r'$

As for the main analysis, we assigned a relative risk of HCV transmission from the high-risk group ( $RR_h$ ) compared with the low-risk group so that  $\beta_h = \beta_l \times (RR_h)$ . The transmission parameter from the low-risk group ( $\beta_l$ ) was determined via calibration to reflect primary HCV incidence observed between 2014 and 2017 among MSM living with HIV in care.

## **S6.2 Sensitivity analysis under less favourable conditions**

Here, we performed additional analyses to project what would happen in less favourable conditions (**Tables S6 and S7**). Of note, we did not recalibrate the model, i.e. we used the same transmission parameter as estimated in the main analysis, corresponding to the French setting.

First, we added an alternative reference scenario (AS1) with less favourable conditions, that is: an HCV screening frequency of 2 years (vs. 1 year in S1); HCV-infected MSM living with HIV were eligible to treatment from F2 (rather than from acute infection); and a constant, 6-month delay between entry into HCV care and treatment initiation (vs. a decrease from 6 months to 1 month by 2019 in S1). These assumptions are presented in **Tables S6 and S7**.

Second, we assessed the potential impact of the different interventions under less favourable conditions. We defined alternative scenarios for the interventions: AS2, AS3, AS4, AS5.A, AS5.B, AS6.A, AS6.B, AS7.A, AS7.B, AS8.A, AS8.B where, again, we assumed: HCV-infected MSM living with HIV were eligible to treatment from F2; and a constant, 6-month delay between entry into HCV care and treatment initiation (**Table S7**). Otherwise, interventions were identical to the main analysis with regards to screening and risk reduction strategies (**Table S6**).

## S7. Supplementary results

### S7.1 Impact of the different intervention scenarios on HCV-related complications and deaths

**Figure S4** illustrates the impact of the different intervention scenarios on the cumulative number of cirrhosis complications and HCV-related deaths from 2019 to 2030 and from 2019 to 2060, compared with S1. They had almost no impact on both outcomes from 2019 to 2030 (0.1-0.2% reduction compared with S1). For the period 2019 to 2060, interventions aimed at increasing HCV screening frequency (S2, S3, and S4) produced 1.7% to 2.2% reductions in the cumulative number of cirrhosis complications and HCV-related deaths, while a 50% risk reduction alone (S5.B) or in combination with HCV screening every 3 months (S8.B) induced 5% to 6% reductions in both outcomes, compared with S1.

### S7.2 Uncertainty analysis (change in 4 main parameters' values)

**Figures S5, S6, S7 and S8** present the results on HCV incidence and prevalence in 2030 for the uncertainty analyses conducted to examine the robustness of our findings, varying the 4 most influential parameters identified in the univariate deterministic sensitivity analysis on the reference scenario: relative risk of HCV infection for the high-risk group compared with the low-risk group; efficacy of HCV treatment; proportion of high-risk MSM; proportion of HCV coinfecting among newly HIV-infected MSM. The model was refitted to the primary HCV incidence after each change in a parameter's value, i.e. for 8 different parameters' settings.

Overall, the conclusions of the main analysis remained valid. While quantitative changes were very small, we identified some instances where variations in the underlying data had some impact on our results.

The ranking of the intervention scenarios S3, S4 and S5.A regarding their impact on the HCV incidence rate in 2030 compared with S1 was altered in some settings. In the main analysis, a 20% risk reduction (S5.A) had a similar, lightly lower impact than HCV screening every 3 months for both risk groups (S4), so that:  $S3 < S5.A < S4$ . A higher proportion of high-risk individuals (36%, **Figure S6.B**) or a higher relative risk (8.00, **Figure S7.B**) resulted in a greater impact of a 20% risk reduction (S5.A) so that:  $S3$

$< S4 < S5.A$ . Conversely, setting lower values for these two parameters (**Figures S6.A and S7.A**) implied a bigger impact of HCV screening every 3 months for the high-risk group and every 6 months for the low risk group (S3) on HCV incidence than a 20% risk reduction (S5.A), so that:  $S5.A < S3 < S4$ . Additionally, a higher treatment efficacy (+5%, **Figure S8.B**) resulted in a bigger impact of screening strategies and a lower impact of risk reduction strategies on HCV incidence ( $S5.A < S3 < S4$ ). The contrary was observed with lower treatment efficacy (-5%, **Figure S8.A**).

The results on the HCV prevalence rate in 2030 compared with S1 were more contrasted. The most notable differences were observed in the sensitivity analysis on treatment efficacy (**Figure S8**). In the main analysis, the impact of a 50% risk reduction (S5.B) was similar to HCV screening every 3 months (S4) and lower than a 20% risk reduction combined with HCV screening every 6 months (S6.A). A lower treatment efficacy (-5%) led S5.B to have a more marked impact on HCV prevalence than S4 and S6.A. In that situation, S5.B resulted in a 24% reduction in HCV prevalence in 2030 compared with S1, while S4 and S6.A resulted in a 20% and a 23% reduction, respectively.

### **S7.3 Sensitivity analysis assuming assortative mixing**

**Figure S11** illustrates the impact of the different intervention scenarios on total HCV incidence and prevalence in 2030 as well as the relative reduction in the cumulative number of new HCV infections from 2019 to 2030, compared with S1, for this analysis. While our overall conclusions remained robust, assortative mixing did cause some numerical results to change in informative ways. Particularly, risk reduction strategies had more impact in case of assortative mixing (e.g. a 50% risk reduction (S5.B) resulted in a 63% reduction in HCV incidence in 2030 compared with S1, against a 50% reduction in the main analysis with homogeneous mixing). Similarly, a 20% risk reduction (S5.A) had a bigger impact on HCV incidence than HCV screening every 3 months (S4) with assortative mixing, contrary to the main analysis. Additionally, assortative mixing made it easier to achieve the WHO HCV elimination objective (i.e. 90% reduction in HCV incidence from 2015 to 2030).

## **S7.4 Sensitivity analysis under less favourable conditions**

Model projections for S1 (reference scenario in the main analysis) and AS1 (alternative reference scenario) are provided in **Figure S12**. It shows that the declining trends in HCV incidence and prevalence that we observed even in the current situation in the French context would probably not be possible in less favourable conditions.

**Figure S13** illustrates the impact of the alternative intervention scenarios on total HCV incidence and prevalence in 2030 as well as the relative reduction in the cumulative number of new HCV infections from 2019 to 2030, compared with AS1. Regardless of screening interventions, a 20% (50%) risk reduction produced a 17% (47%) reduction in HCV incidence and a 15% (39%) reduction in HCV prevalence, compared with AS1.

**Figure S14** illustrates the impact of the alternative scenarios on the cumulative number of cirrhosis complications and HCV-related deaths from 2019 to 2030 and from 2019 to 2060, compared with AS1. For the period 2019 to 2060, strategies aimed at increasing screening frequency (AS2, AS3, AS4) produced a 6-7% reduction in cirrhosis complications and HCV-related deaths, compared with AS1. Intervention scenarios including a 50% risk reduction (S5.B, S6.B, S7.B, S8.B) involved a 26-27% reduction in both outcomes, compared with AS1.



## S8. Supplementary tables

**Table S1. Model parameter values and range for the sensitivity analyses.** The third column presents values for uncertainty interval used in the sensitivity analyses.

Parameter	Base Case Value	Sensitivity analysis	References/Details
Initial population size	53 200		[1]
Initial distribution across the HIV cascade of care			
MSM living with HIV, undiagnosed	9 200 (17%)	7 800 (15%) - 11 200 (21%)	[1] Range for sensitivity analysis based on 95% CI on number undiagnosed and diagnosed non-linked to care. Number in HIV care was fixed in order to keep total population of 53 200
MSM living with HIV, diagnosed (not in care)	2 700 (5%)	2 200 (4%) - 3 300 (6%)	
MSM living with HIV, in care	41 30 (78%)	43 200 (81%) - 38 700 (73%)	
Initial prevalence of chronic active infection (HCV RNA+)			
Overall prevalence among MSM living with HIV	3.62%	3.26% - 3.98%	Data from the ANRS CO4-FHDH cohort and the PREVAGAY 2015 study; additional use of published data regarding the proportion of HCV RNA positive among anti-HCV positive [4]. Range for sensitivity analysis: assumption (+/- 10% of the base case value)
Prevalence among MSM living with HIV, in care	4.00%	3.60% - 4.40%	Among this population (in HIV-care) we estimated the prevalence at 0.55% in the low-risk group and 12.86% in the high-risk group. Range for sensitivity analysis: assumption (+/- 10% of the base case value)
Prevalence among MSM living with HIV, not in care	2.31%	2.08% - 2.54%	Among this population (not in HIV-care) we estimated the prevalence at 0.32% in the low-risk group and 7.42% in the high-risk group. Values for sensitivity analysis: assumption (+/- 10% of the base case value)
Initial distribution across the HCV cascade of care			
Distribution among HIV-diagnosed, non-linked to care MSM, between HCV undiagnosed (D_ND) and HCV-diagnosed (D_D)	50%	25% - 75%	Assumption (% for D_ND)
Distribution among MSM in HIV-care, between HCV undiagnosed (LC_ND) and HCV-care (LC_LC)	50%	25% - 75%	Assumption (% for LC_ND)

**Table S1.** (continued)

Parameter	Base Case Value	Sensitivity analysis	References/Details
Initial distribution in the natural history model			
Acute hepatitis C	0%		Assumption
F0	30%	20% - 40%	
F1	25%	20% - 30%	
F2	25%	20% - 25%	
F3	10%	20% - 5%	
F4	10%	20% - 0%	
Decompensated cirrhosis	0%		
Hepatocellular carcinoma	0%		
Parameters for HCV transmission			
Monthly HCV transmission rate for the low-risk group ( $\beta_l$ )	0.0119	0.0110 - 0.0128	Model calibrated to primary HCV incidence among MSM living with HIV in 2014-2017, from the ANRS CO4-FHDH cohort. Range for sensitivity analysis based on the 95% CI from the estimated parameter
Proportion of individuals in the high-risk group (chemsex practices)	28%	22% - 36%	PREVAGAY 2015. Range for sensitivity analysis based on the 95% CI from the estimated proportion
Relative risk of HCV infection for the high-risk group compared with the low-risk group (no chemsex practices)	5.60	3.90 - 8.00	PREVAGAY 2015. Range for sensitivity analysis: derived from the 95% CI of both rates (ratios between lower and upper bounds)
Entry			
Yearly number of new HIV infections among MSM ( $\pi$ ) (model entry)	2014: 2,726 2015: 2,634 2016: 2,577 2017: 2,587 2018: 2,501		2014-2018 estimates were obtained from surveillance data on newly diagnosed HIV cases and back-calculation modelling. After 2018, linear extrapolation of the 2014-2018 decreasing trend.
Proportion of HCV coinfectd among newly HIV-infected MSM ( $\pi'$ )	2%	1% - 3%	Based on surveillance data from Santé publique France [10]. Range for sensitivity analysis: assumption

**Table S1.** (continued)

Parameter	Base Case Value	Sensitivity analysis	References/Details
Background mortality rate			
<i>General mortality rate</i>	0.00320 y <sup>-1</sup>		General mortality rate among men aged 48 years old [17] (median age estimated among MSM living with HIV included in the ANRS CO4-FHDH cohort) in 2015
<i>Excess mortality rate due to HIV infection</i>	0.0061 y <sup>-1</sup>	0.0048 y <sup>-1</sup> - 0.0074 y <sup>-1</sup>	[18] Excess mortality rate due to HIV infection in the CASCADE cohort, period 2006-2008
Parameters for HIV and HCV cascade of care			
<i>Time from HIV infection to HIV diagnosis (<math>\tau\alpha</math>)</i>	2.7 years	2 years - 3.5 years	[1,19] Estimated from surveillance data on newly diagnosed HIV cases and back-calculation modelling. Range for sensitivity analysis: assumption
<i>Time from HIV-HCV coinfection to HIV and HCV diagnosis (<math>\tau\mathbf{b}</math>)</i>	2.7 years	2 years - 3.5 years	Assumption: same time interval was used for HIV-HCV coinfection as for HIV infection
<i>Time from HIV diagnosis to entry into HIV care (<math>\phi\alpha</math>)</i>	10 days	3 days - 22 days	Supervie (personal communication). Estimated from the FHDH hospital-based cohort for 2014-2016. Range for sensitivity analysis based on the IQR from the estimated time
<i>Time from HIV and HCV diagnosis to entry into care for both infections (<math>\phi\mathbf{c}</math>)</i>	10 days	3 days - 22 days	Assumption: same time interval was used for HIV-HCV coinfection as for HIV infection
<i>Time from HCV infection to HCV diagnosis, for MSM in HIV care (<math>\phi\mathbf{b}</math>)</i>	1 year		Assumption based on the estimate of HCV screening frequency among MSM living with HIV in the FHDH hospital-based cohort [7]
<i>Time from entry into HCV care to HCV treatment (<math>\alpha</math>)</i>	1 month	1 month - 3 months	Assumption (expert opinion): rapid treatment initiation (from 2019). Range for sensitivity analysis: assumption
<i>Loss to follow-up rate (<math>\phi</math>)</i>	0.015 y <sup>-1</sup>	0.010 y <sup>-1</sup> - 0.020 y <sup>-1</sup>	Assumption (expert opinion). Range for sensitivity analysis: assumption
Parameters for HCV treatment			
<i>Duration of treatment for acute infection</i>	8 weeks		[20]
<i>Duration of treatment for chronic infection</i>	12 weeks		[20]
<i>Efficacy of HCV treatment with DAAs (<math>p\mathbf{SVR}</math>)</i>	Depends on the period and the disease stage (see <b>Table S2</b> )	+/- 5%	SVR rate with DAAs mainly at 95%. Rounded from [21]: 93.5% observed among patients living with HIV, 93.8% among patients without cirrhosis. Range for sensitivity analysis: assumption.

**Table S1.** (continued)

Parameter	Base Case Value	Sensitivity analysis	References/Details
Parameters for HCV disease progression			
<i>Duration of acute hepatitis C infection until spontaneous clearance (Ta)</i>	6 months		[22]
<i>Probability of spontaneous clearance during acute infection (psc)</i>	15%	15% - 25%	[22] Range for sensitivity analysis: assumption (could be higher than 15%, close to the rate observed in the HCV mono-infected population)
<i>Transition probability F0 → F1 (p12)</i>	0.122 y <sup>-1</sup>	0.098 y <sup>-1</sup> - 0.153 y <sup>-1</sup>	[11]
<i>Transition probability F1 → F2 (p23)</i>	0.115 y <sup>-1</sup>	0.095 y <sup>-1</sup> - 0.140 y <sup>-1</sup>	[11]
<i>Transition probability F2 → F3 (p34)</i>	0.124 y <sup>-1</sup>	0.097 y <sup>-1</sup> - 0.159 y <sup>-1</sup>	[11]
<i>Transition probability F3 → F4 (p45)</i>	0.115 y <sup>-1</sup>	0.098 y <sup>-1</sup> - 0.135 y <sup>-1</sup>	[11]
<i>Transition rate F4 → DC (p56)</i>	0.0339 y <sup>-1</sup>	0.0288 y <sup>-1</sup> - 0.0390 y <sup>-1</sup>	[12] Inferred from: Liver decompensation 5-year cumulative incidence (from compensated cirrhosis = 15.6%). Range for sensitivity analysis: assumption (+/- 15% of the base case value)
<i>Transition rate F4 → HCC (p57)</i>	0.0283 y <sup>-1</sup>	0.0240 y <sup>-1</sup> - 0.325 y <sup>-1</sup>	[12] Inferred from: HCC 5-year cumulative incidence (from compensated cirrhosis = 13.2%). Range for sensitivity analysis: assumption (+/- 15% of the base case value)
<i>Transition rate DC → HCC (p67)</i>	0.0283 y <sup>-1</sup>	0.0240 y <sup>-1</sup> - 0.325 y <sup>-1</sup>	Assumption: same as for transition rate F4 → HCC
<i>Transition rate DC → HCV-related death (p68)</i>	0.306 y <sup>-1</sup>	0.260 y <sup>-1</sup> - 0.352 y <sup>-1</sup>	[13,14] Range for sensitivity analysis: assumption (+/- 15% of the base case value)
<i>Transition rate HCC → HCV-related death (p78)</i>	0.433 y <sup>-1</sup>	0.368 y <sup>-1</sup> - 0.498 y <sup>-1</sup>	[13,14] Range for sensitivity analysis: assumption (+/- 15% of the base case value)
<i>Decreased progression to DC hazard ratio for HCV infection (with cirrhosis) due to SVR</i>	0.51	0.51 - 1	[23] Range for sensitivity analysis: assumption (no impact of SVR on progression)
<i>Decreased progression to HCC hazard ratio for HCV infection due to SVR</i>	0.44	0.44 - 1	[23] Range for sensitivity analysis: assumption (no impact of SVR on progression)
<i>Decreased liver-related mortality hazard ratio for HCV infection due to SVR</i>	0.21	0.21 - 1	[23] Range for sensitivity analysis: assumption (no impact of SVR on progression)

CI, Confidence Interval; DC, Decompensated cirrhosis; HCC, Hepatocellular carcinoma; IQR, Interquartile Range; SVR, Sustained Viral Response; y<sup>-1</sup>, per year

**Table S2. Hypotheses for HCV treatment uptake evolution among MSM living with HIV in France from 2014 to 2019**

Period	Disease state	Eligibility to treatment	SVR rate (pSVR)	Time from entry into HCV care to treatment initiation ( $\alpha$ )
2014-2015	Acute infection	Yes	85%	3 months
	F0-F2	Yes	95%	1 year
	F3	Yes	95%	6 months
	F4	Yes	90%	6 months
	DC	No	-	-
	HCC	No	-	-
2016-2017	Acute infection	Yes	95%	3 months
	F0-F2	Yes	95%	6 months
	F3	Yes	95%	6 months
	F4	Yes	95%	3 months
	DC	Yes	85%	3 months
	HCC	No	-	-
2018	Acute infection	Yes	95%	1 month
	F0-F2	Yes	95%	3 months
	F3	Yes	95%	3 months
	F4	Yes	95%	3 months
	DC	Yes	85%	3 months
	HCC	No	-	-
2019	Acute infection	Yes	95%	1 month
	F0-F2	Yes	95%	1 month
	F3	Yes	95%	1 month
	F4	Yes	95%	1 month
	DC	Yes	85%	1 month
	HCC	No	-	-

DC, Decompensated cirrhosis; HCC, Hepatocellular carcinoma; SVR, Sustained viral response

**Table S3. Description of the scenarios.** The third and fourth columns present the parameters changed for screening and risk reduction strategies, respectively.

Scenario	Description	Time from HCV infection to HCV diagnosis ( $\phi b$ ) (for MSM living with HIV in care)	Relative risk of HCV infection for the high-risk group compared with the low-risk group (no chemsex practices)
S1 (reference)	HCV screening every year Immediate treatment initiation (current practices)	1 year (yearly screening frequency observed in the FHDH hospital-based cohort [7])	5.60
S2	S1 + HCV screening every 6 months (current recommendations) Immediate treatment initiation	5.6 months [15]	5.60
S3	S1 + HCV screening every 6 months for the low-risk group and HCV screening every 3 months for the high-risk group Immediate treatment initiation	5.6 months (low-risk) 3.7 months (high-risk) [15]	5.60
S4	S1 + HCV screening every 3 months for both risk groups Immediate treatment initiation	3.7 months [15]	5.60
S5.A	S1 + 20% risk reduction	1 year	4.48
S5.B	S1 + 50% risk reduction	1 year	2.80
S6.A	S2 + S5.A	5.6 months	4.48
S6.B	S2 + S5.B	5.6 months	2.80
S7.A	S3 + S5.A	5.6 months (low-risk) 3.7 months (high-risk)	4.48
S7.B	S3 + S5.B	5.6 months (low-risk) 3.7 months (high-risk)	2.80
S8.A	S4 + S5.A	3.7 months	4.48
S8.B	S4 + S5.B	3.7 months	2.80

**Table S4. Distributions used for the 4 parameters in probabilistic sensitivity analysis**

Parameter	Point estimate	Probability Distribution	Distribution parameters	Source
Relative risk for the high-risk group	5.60	Log-normal	Mean = 1.72 SD = 0.18	PREVAGAY 2015
Efficacy of HCV treatment	Depends on the period and the disease stage	Uniform	Min = -0.05 <sup>a</sup> Max = +0.05 <sup>a</sup>	Assumption
Proportion of high-risk MSM	0.28	Beta	$\alpha = 521$ $\beta = 1,318$	PREVAGAY 2015 (estimated from proportions)
Proportion of HCV coinfectd among newly HIV-infected MSM	0.02	Beta	$\alpha = 15.04$ $\beta = 736.91$	Assumption, to obtain 95% CI: 0.01 – 0.02 (fitting beta distribution by method of moments)

<sup>a</sup> Change from point estimate

Appropriate probability distributions were chosen according to guidelines [24,25].

**Table S5. Probability of reaching 90% reduction in HCV incidence (from 2015 to 2030). Results from the probabilistic sensitivity analysis on 4 key parameters.**

Scenarios	Probability of reaching 90% reduction in HCV incidence (from 2015 to 2030)
S1	0.9%
S2	4.1%
S5.A	4.5%
S3	4.9%
S4	5.3%
S6.A	10.2%
S7.A	11.4%
S8.A	12.2%
S5.B	21.6%
S6.B	28.9%
S7.B	30.2%
S8.B	31.2%

Note: Second column provides the proportion of simulations (among 15,000) that achieved 90% reduction in HCV incidence from 2015 to 2030. Scenarios were ranked accordingly. S1=HCV screening every year, immediate treatment and no change in risk behaviour; S2=S1+HCV screening every 6 months for all MSM living with HIV in care (current screening recommendations); S3=S1+HCV screening every 3 months for the high-risk group (every 6 months for the low-risk group); S4=S1+HCV screening every 3 months for both risk groups; S5.A=S1+20% risk reduction; S5.B=S1+50% risk reduction; S6.A=S2+S5.A; S7.A=S3+S5.A; S8.A=S4+S5.A; S6.B=S2+S5.B; S7.B=S3+S5.B; S8.B=S4+S5.B.



**Table S6. Description of the alternative scenarios under less favourable conditions.** The third and fourth columns present the parameters changed for screening and risk reduction strategies, respectively.

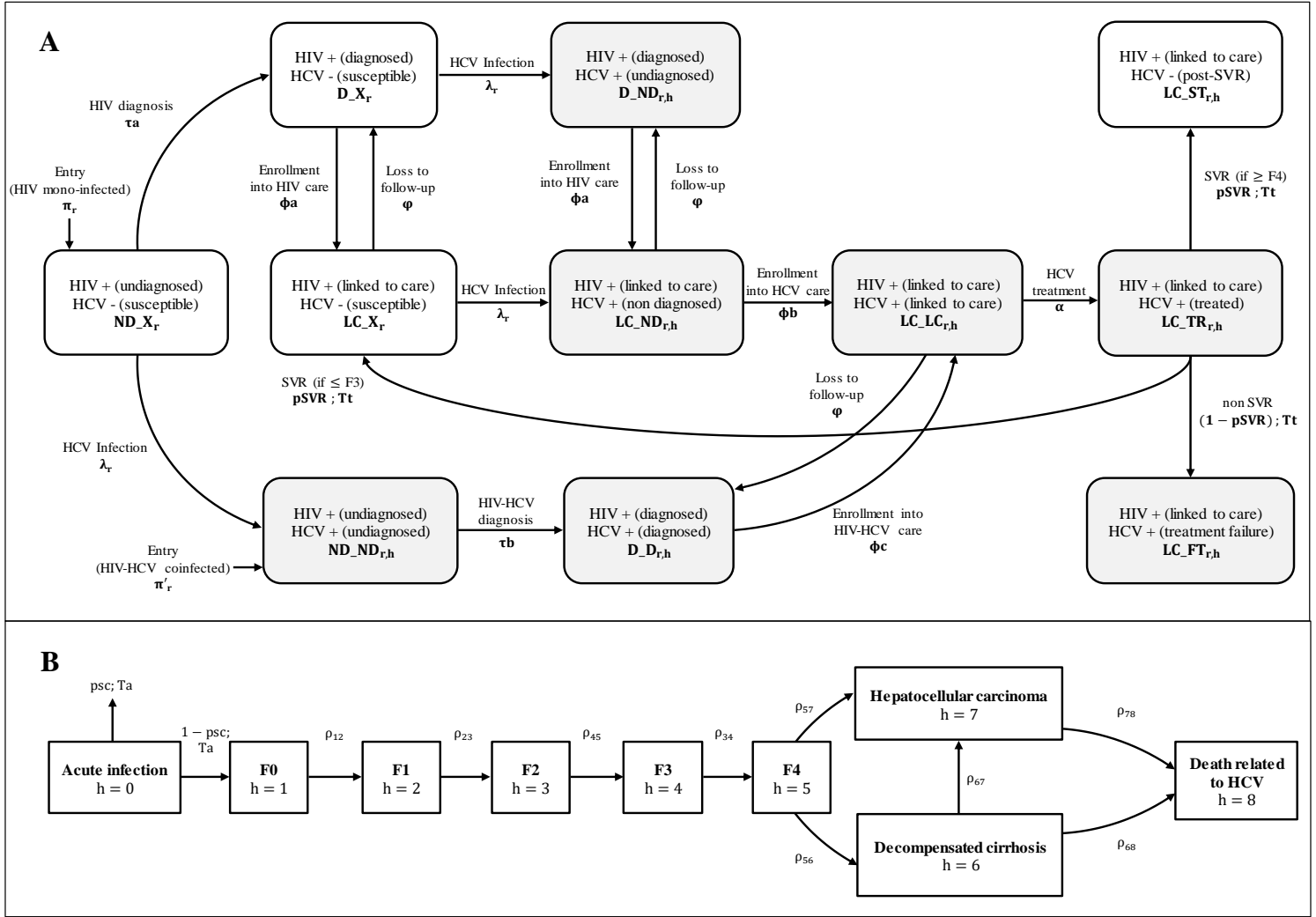
<b>Scenario</b>	<b>Description</b>	<b>Time from HCV infection to HCV diagnosis (<math>\phi b</math>) (for MSM living with HIV in care)</b>	<b>Relative risk of HCV infection for the high-risk group compared with the low-risk group (no chemsex practices)</b>
AS1 (reference)	HCV screening every 2 years Eligibility to treatment from F2 6-months delay to treatment initiation	2 years (assumption; less favourable conditions)	5.60
AS2	AS1 + HCV screening every 6 months	5.6 months [15]	5.60
AS3	AS1 + HCV screening every 6 months for the low-risk group and HCV screening every 3 months for the high-risk group	5.6 months (low-risk) 3.7 months (high-risk) [15]	5.60
AS4	AS1 + HCV screening every 3 months for both risk groups	3.7 months [15]	5.60
AS5.A	AS1 + 20% risk reduction	1 year	4.48
AS5.B	AS1 + 50% risk reduction	1 year	2.80
AS6.A	AS2 + AS5.A	5.6 months	4.48
AS6.B	AS2 + AS5.B	5.6 months	2.80
AS7.A	AS3 + AS5.A	5.6 months (low-risk) 3.7 months (high-risk)	4.48
AS7.B	AS3 + AS5.B	5.6 months (low-risk) 3.7 months (high-risk)	2.80
AS8.A	AS4 + AS5.A	3.7 months	4.48
AS8.B	AS4 + AS5.B	3.7 months	2.80

**Table S7. Hypotheses for HCV treatment uptake for the alternative scenarios under less favourable conditions (AS1, AS2, AS3, AS4, AS5.A, AS5.B, AS6.A, AS7.A, AS8.A, AS6.B, AS7.B, AS8.B).**

Period	Disease state	Eligibility to treatment	SVR rate (pSVR)	Time from entry into HCV care to treatment initiation ( $\alpha$ )
2014-2015	Acute infection	No	-	-
	F0-F1	No	-	-
	F2	Yes	95%	1 year
	F3	Yes	95%	6 months
	F4	Yes	90%	6 months
	DC	No	-	-
	HCC	No	-	-
2016-2030	Acute infection	No	-	-
	F0-F1	No	-	-
	F2	Yes	95%	6 months
	F3	Yes	95%	6 months
	F4	Yes	95%	6 months
	DC	Yes	85%	6 months
	HCC	No	-	-

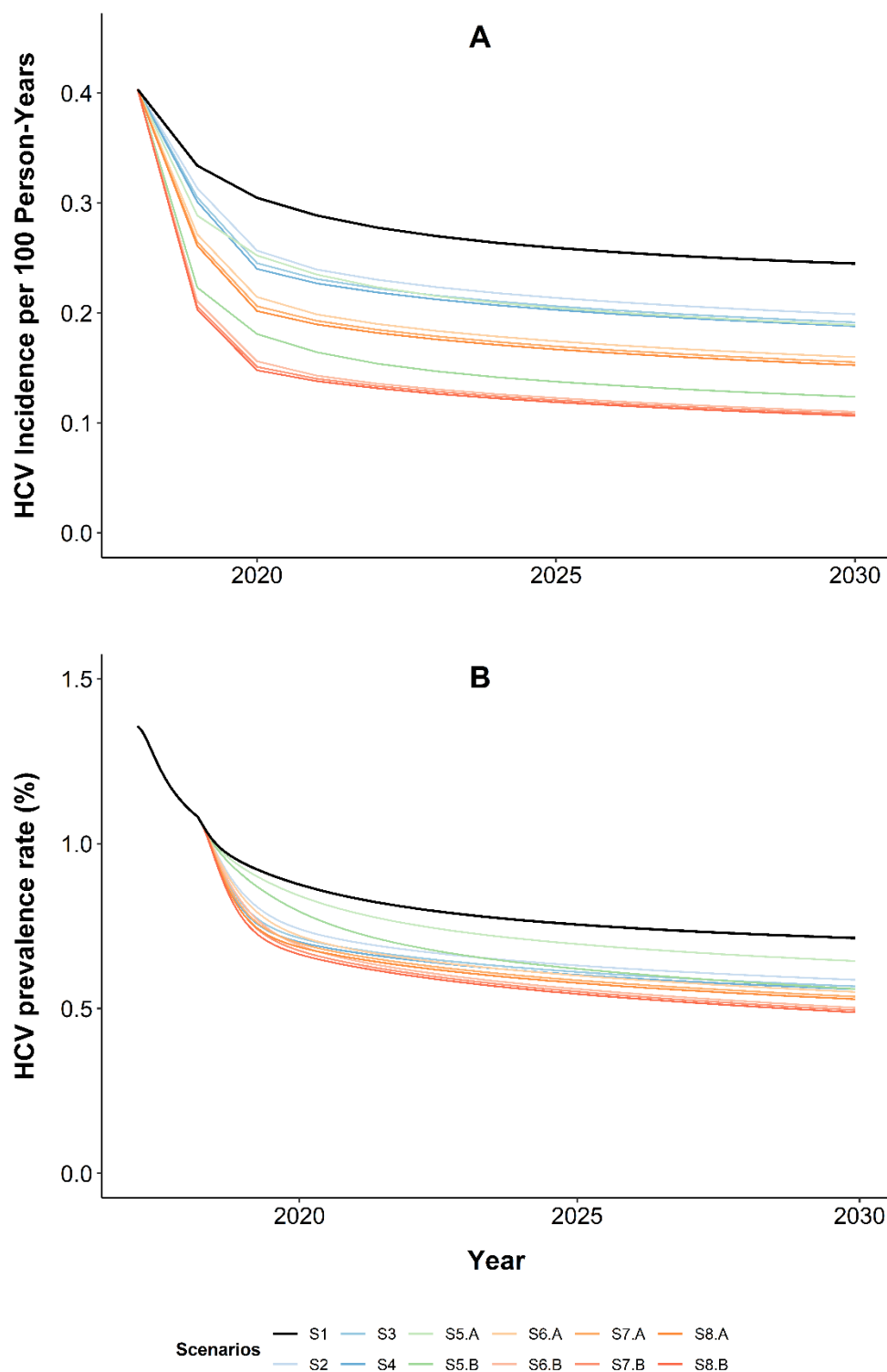
DC, Decompensated cirrhosis; HCC, Hepatocellular carcinoma; SVR, Sustained viral response.

## S9. Supplementary figures

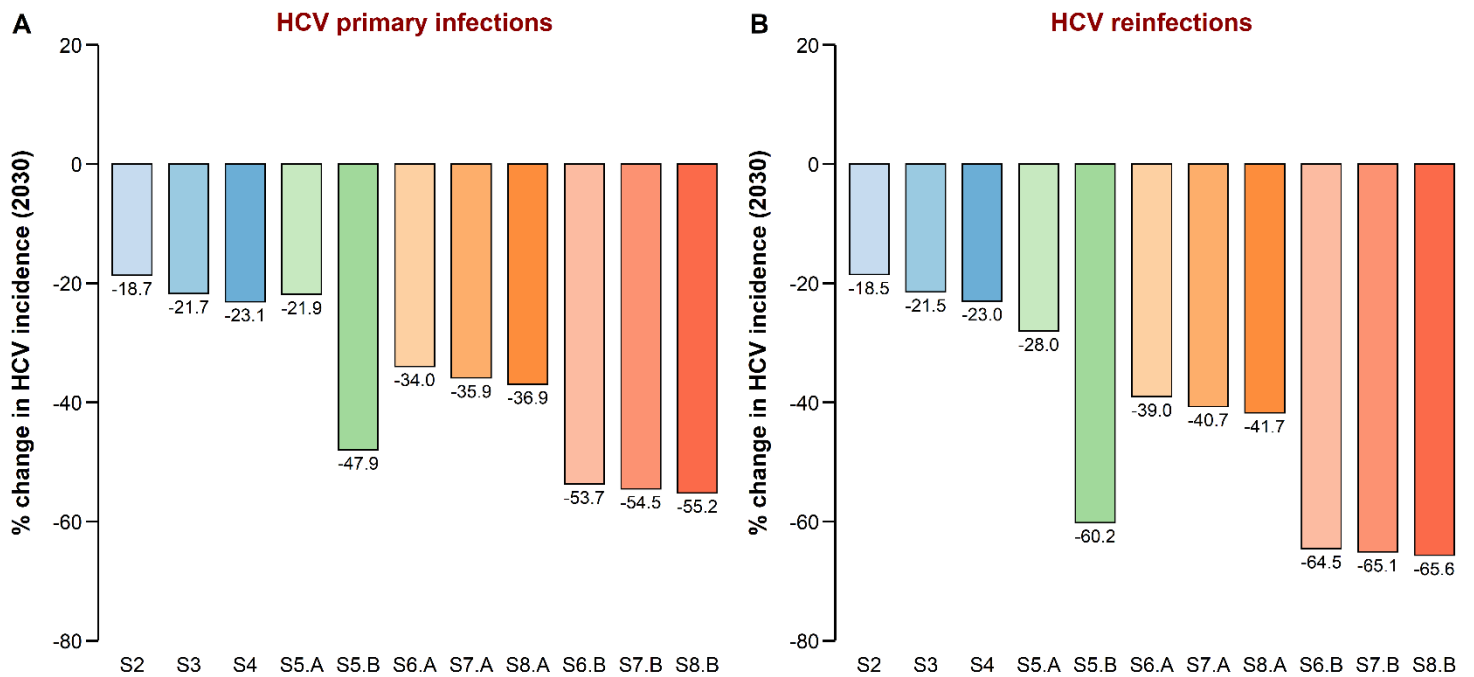


**Figure S1. Flow diagrams of the HCV transmission and progression model (detailed).** (A) HCV infection and HCV and HIV cascades of care. Each compartment was stratified into two risk groups (subscript  $r$ ). White compartments were HCV susceptible (i.e. HCV free). Gray compartments represented HCV-infected MSM; these compartments were also stratified according to hepatitis C disease progression. (subscript  $h$ ) (B) Hepatitis C disease progression model. After acute infection, METAVIR scores were used to classify stages of liver disease: F0 = no fibrosis; F1 = portal fibrosis without septa; F2 = portal fibrosis with septa; F3 = numerous septa without cirrhosis; F4 = cirrhosis. The second part of the model described cirrhosis complications: decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Decompensated cirrhosis may progress to hepatocellular carcinoma. Finally, those complications led to death related to HCV infection.

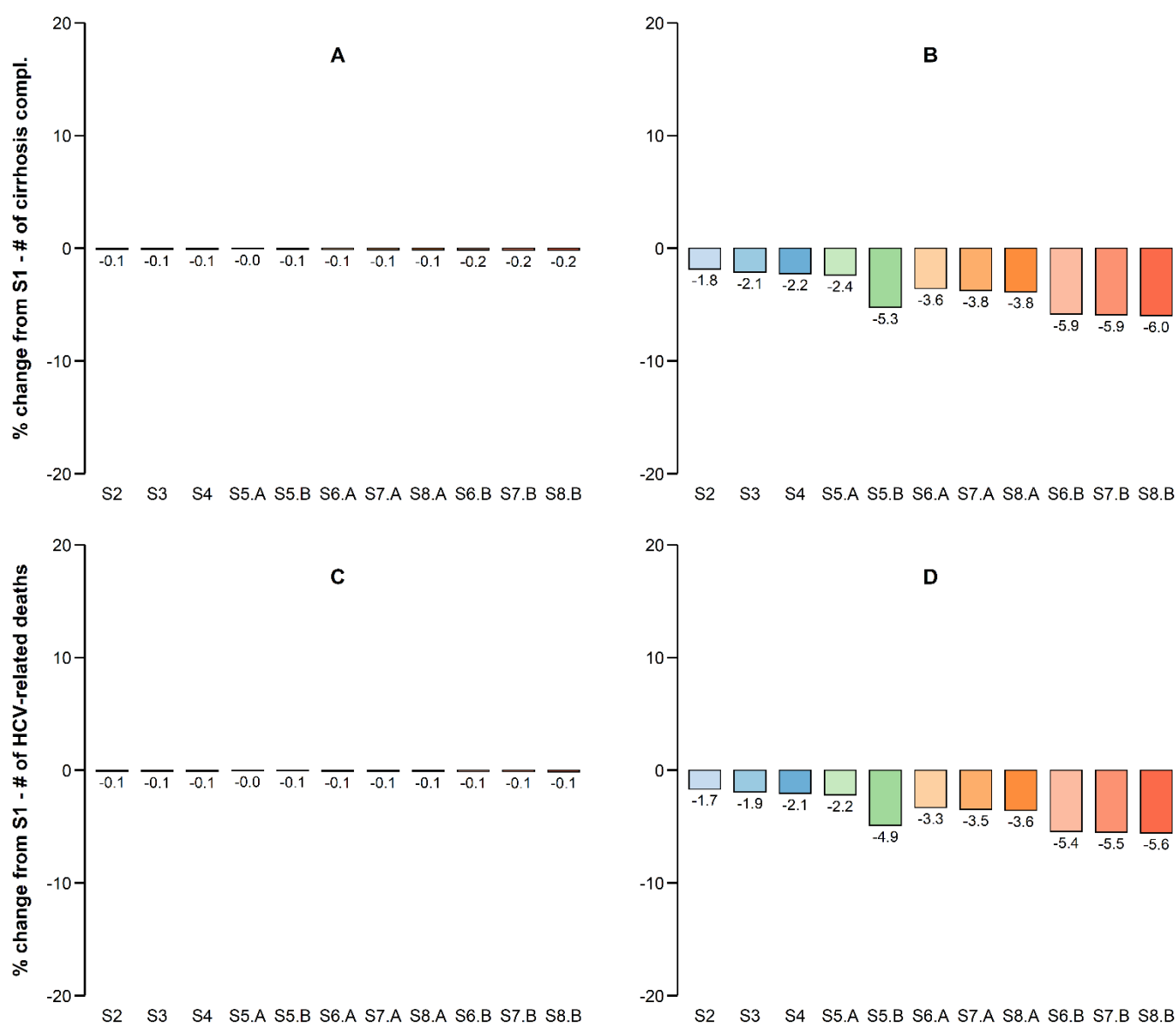
Abbreviations: HIV+, living with HIV; HCV-, HCV uninfected; HCV+, HCV-infected; ND\_X, HIV undiagnosed and HCV uninfected; D\_X, HIV-diagnosed and HCV uninfected; LC\_X, linked to HIV care and HCV uninfected; ND\_ND, undiagnosed for both infections; D\_D, diagnosed for both infections; D\_ND, HIV-diagnosed and HCV undiagnosed; LC\_ND, linked to HIV care and HCV undiagnosed; LC\_LC, linked to care for both infections; LC\_TR, linked to HIV care and under HCV treatment; LC\_FT, linked to HIV care and HCV post treatment failure; LC\_ST, linked to HIV care and post SVR (for stages F4, decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma).



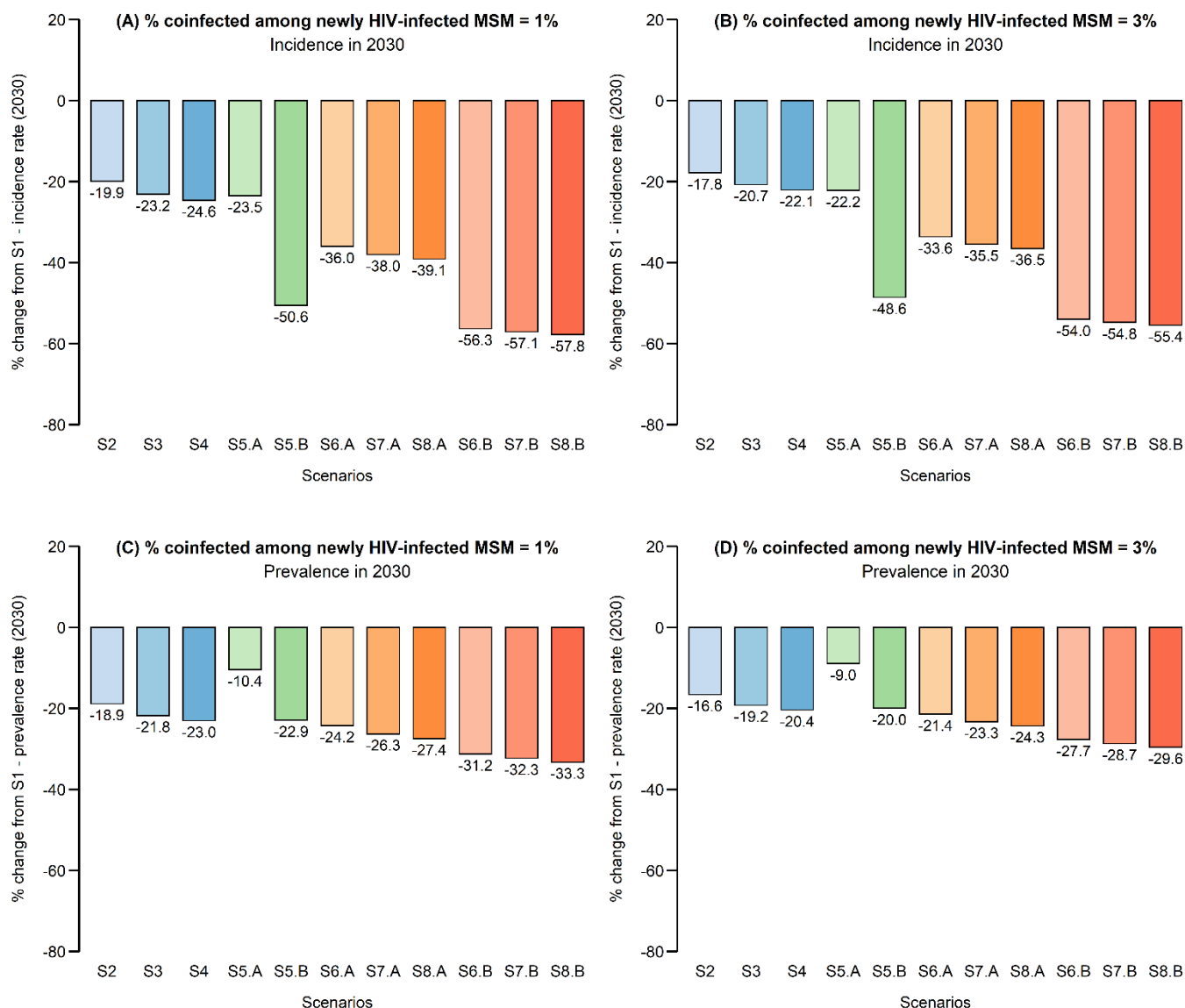
**Figure S2. Model projections from 2019 to 2030 for (A) total HCV incidence and (B) HCV prevalence, among MSM living with HIV for the scenarios S1 to S8.B.** S1=HCV screening every year, immediate treatment and no change in risk behaviour; S2=S1+HCV screening every 6 months for all MSM living with HIV in care (current screening recommendations); S3=S1+HCV screening every 3 months for the high-risk group (every 6 months for the low-risk group); S4=S1+HCV screening every 3 months for both risk groups; S5.A=S1+20% risk reduction; S5.B=S1+50% risk reduction; S6.A=S2+S5.A; S7.A=S3+S5.A; S8.A=S4+S5.A; S6.B=S2+S5.B; S7.B=S3+S5.B; S8.B=S4+S5.B. The black line represents the reference scenario (S1); blue lines depict test-and-treat strategies (S2, S3, S4); green lines depict risk reduction strategies (S5.A, S5.B); orange lines depict combined test-and-treat and 20% risk reduction strategies (S6.A, S7.A, S8.A); red lines depict combined test-and-treat and 50% risk reduction strategies.



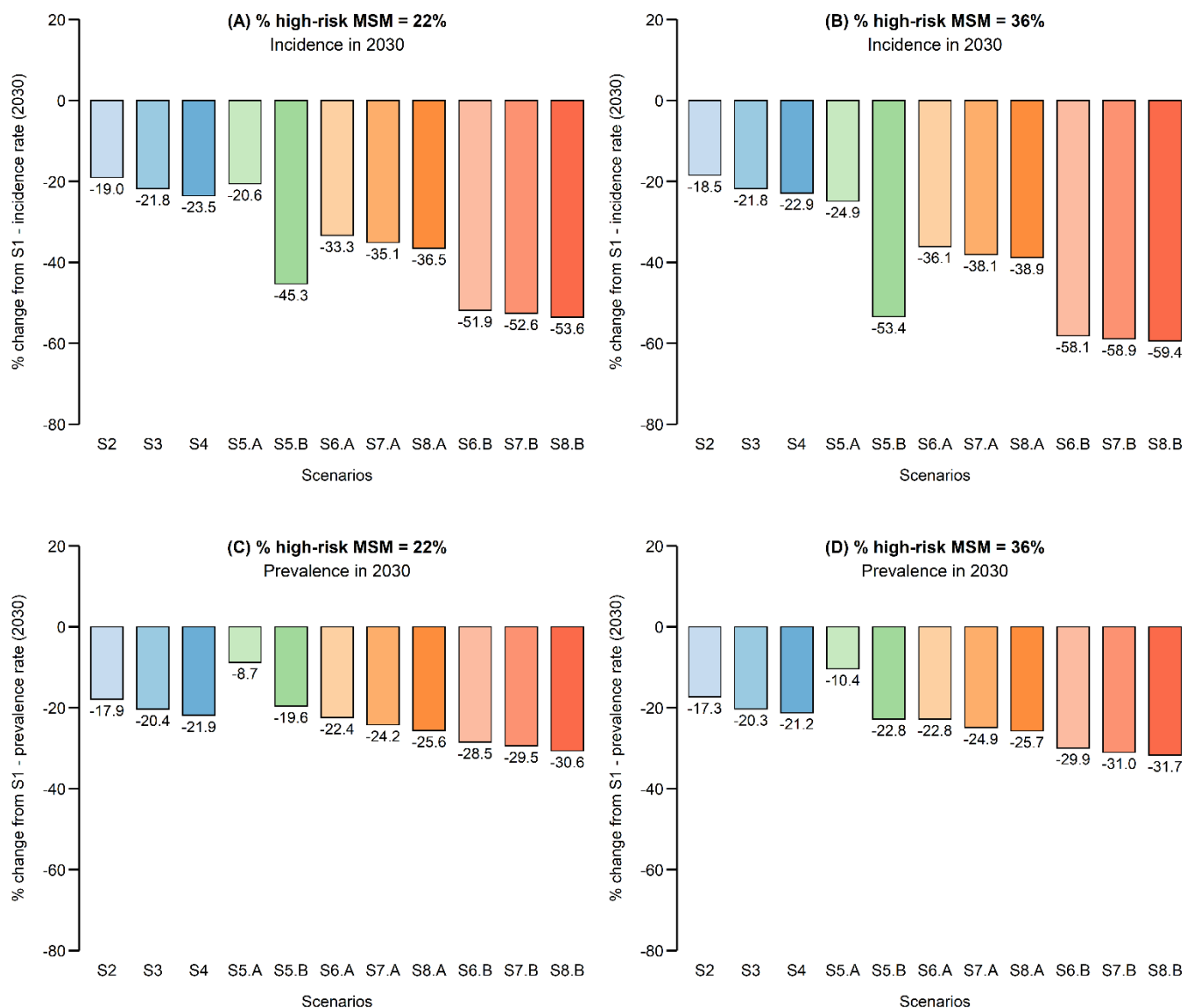
**Figure S3. Relative change in HCV incidence in 2030 of (A) primary infections and (B) reinfections, among MSM living with HIV for the scenarios S2 to S8.B, compared with the reference scenario S1:** S1=HCV screening every year, immediate treatment and no change in risk behaviour; S2=S1+HCV screening every 6 months for all MSM living with HIV in care (current screening recommendations); S3=S1+HCV screening every 3 months for the high-risk group (every 6 months for the low-risk group); S4=S1+HCV screening every 3 months for both risk groups; S5.A=S1+ 20% risk reduction; S5.B=S1+ 50% risk reduction; S6.A=S2+S5.A; S7.A=S3+S5.A; S8.A=S4+S5.A; S6.B=S2+S5.B; S7.B=S3+S5.B; S8.B=S4+S5.B. Blue bars depict test-and-treat strategies (S2, S3, S4); green bars depict risk reduction strategies (S5.A, S5.B); orange bars depict combined test-and-treat and 20% risk reduction strategies (S6.A, S7.A, S8.A); red bars depict combined test-and-treat and 50% risk reduction strategies (S6.B, S7.B, S8.B).



**Figure S4. Relative change in (A) cumulative number of cirrhosis complications from 2019 to 2030, (B) cumulative number of cirrhosis complications from 2019 to 2060, (C) cumulative number of HCV-related deaths from 2019 to 2030, and (D) cumulative number of HCV-related deaths from 2019 to 2060, among MSM living with HIV for the scenarios S2 to S8.B, compared with the reference scenario S1: S1=HCV screening every year, immediate treatment and no change in risk behaviour; S2=S1+HCV screening every 6 months for all MSM living with HIV in care (current screening recommendations); S3=S1+HCV screening every 3 months for the high-risk group (every 6 months for the low-risk group); S4=S1+HCV screening every 3 months for both risk groups; S5.A=S1+20% risk reduction; S5.B=S1+50% risk reduction; S6.A=S2+S5.A; S7.A=S3+S5.A; S8.A=S4+S5.A; S6.B=S2+S5.B; S7.B=S3+S5.B; S8.B=S4+S5.B. Blue bars depict test-and-treat strategies (S2, S3, S4); green bars depict risk reduction strategies (S5.A, S5.B); orange bars depict combined test-and-treat and 20% risk reduction strategies (S6.A, S7.A, S8.A); red bars depict combined test-and-treat and 50% risk reduction strategies (S6.B, S7.B, S8.B).**

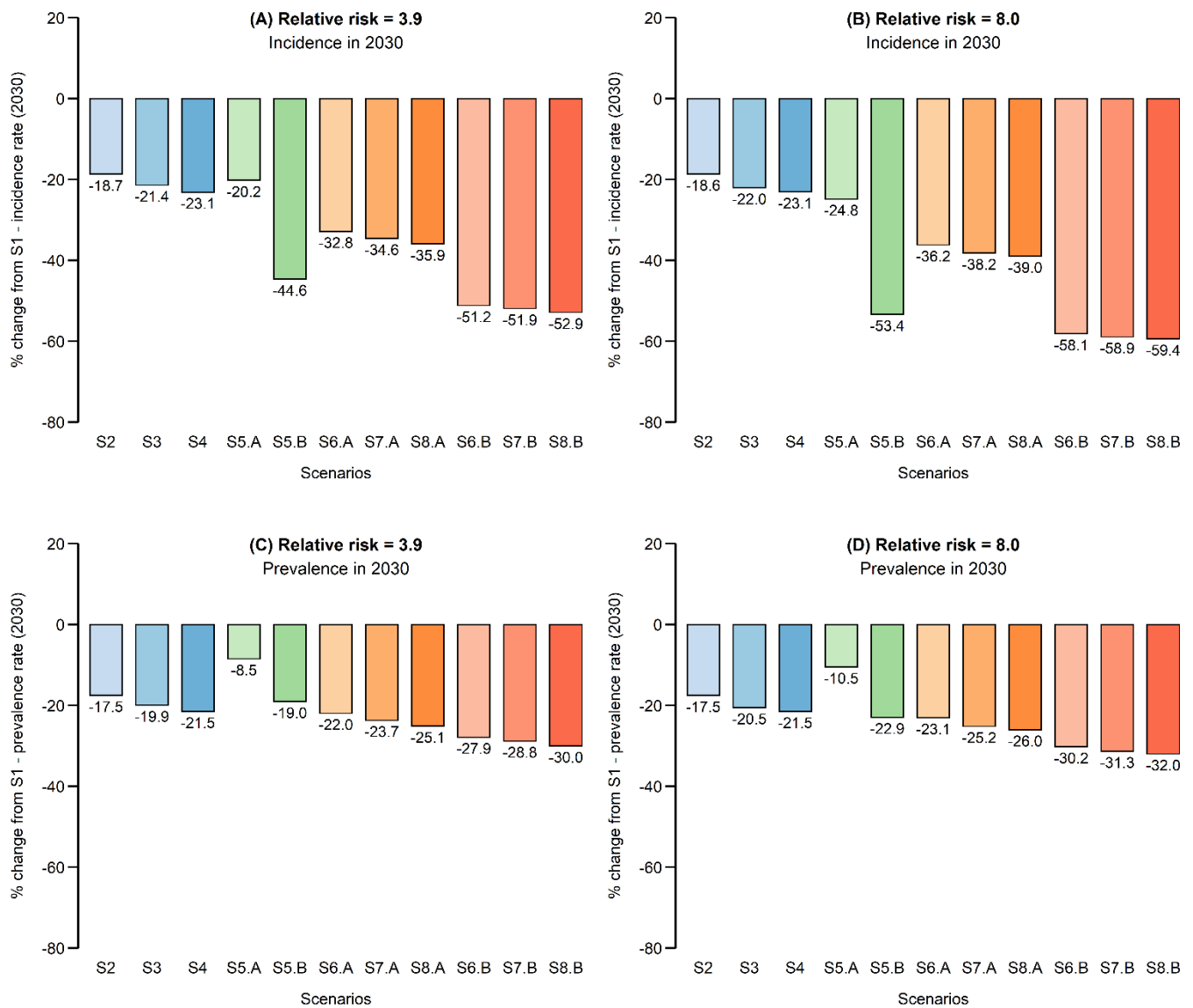


**Figure S5. Sensitivity analysis on the proportion of HCV coinfecting among newly HIV-infected MSM. Relative change in total HCV incidence in 2030 when the proportion of HCV coinfecting among newly HIV-infected MSM is (A) 1% or (B) 3%, and relative change in HCV prevalence in 2030 when the proportion of HCV coinfecting among newly HIV-infected MSM is (C) 1% or (D) 3%, among MSM living with HIV for the scenarios S2 to S8.B, compared with the reference scenario S1: S1= HCV screening every year, immediate treatment and no change in risk behaviour; S2=S1+HCV screening every 6 months for all MSM living with HIV in care (current screening recommendations); S3=S1+HCV screening every 3 months for the high-risk group (every 6 months for the low-risk group); S4=S1+HCV screening every 3 months for both risk groups; S5.A=S1+20% risk reduction; S5.B=S1+50% risk reduction; S6.A=S2+S5.A; S7.A=S3+S5.A; S8.A=S4+S5.A; S6.B=S2+S5.B; S7.B=S3+S5.B; S8.B=S4+S5.B. Blue bars depict test-and-treat strategies (S2, S3, S4); green bars depict risk reduction strategies (S5.A, S5.B); orange bars depict combined test-and-treat and 20% risk reduction strategies (S6.A, S7.A, S8.A); red bars depict combined test-and-treat and 50% risk reduction strategies (S6.B, S7.B, S8.B).**

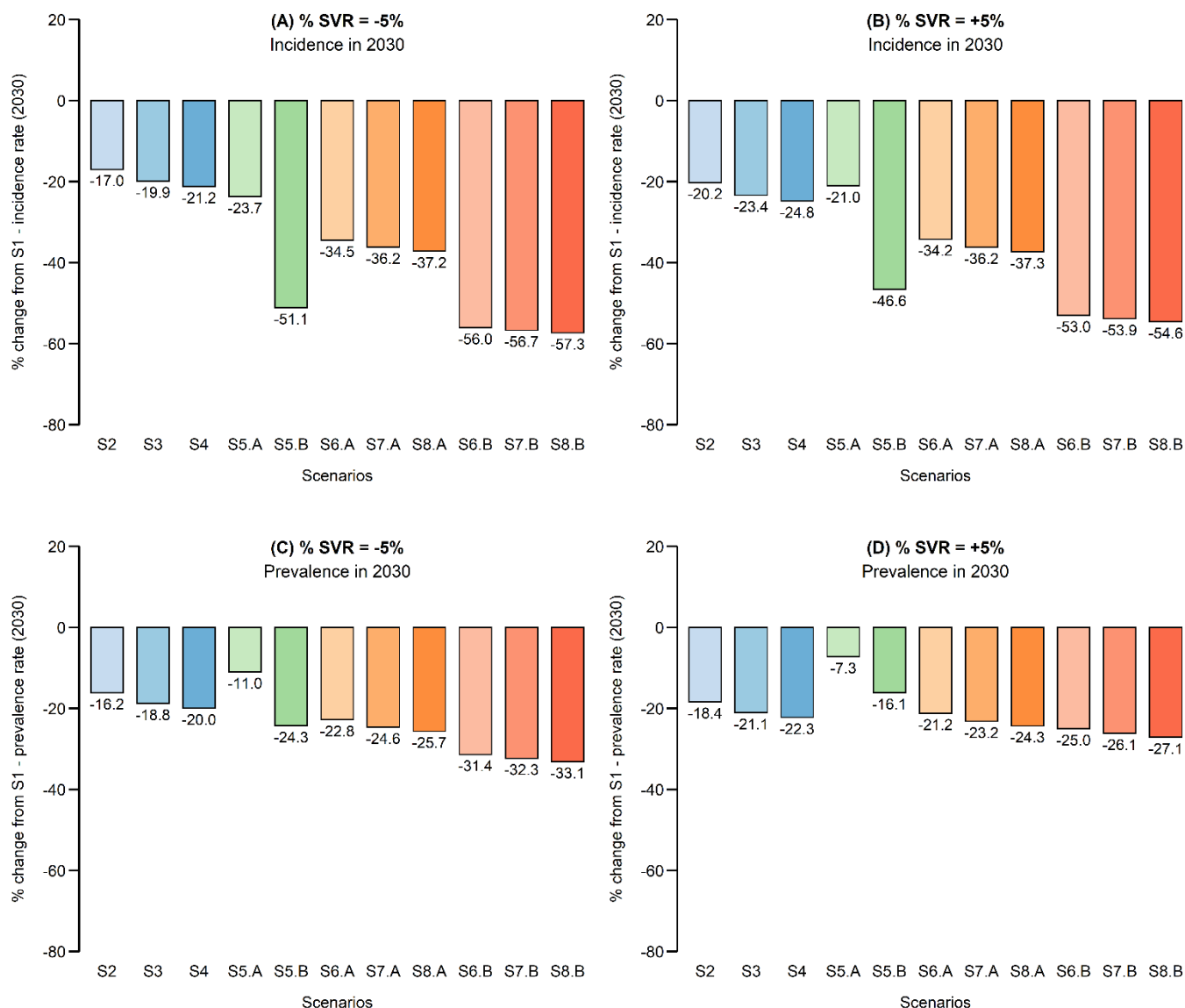


**Figure S6. Sensitivity analysis on the proportion of high-risk MSM. Relative change in total HCV incidence in 2030 when the proportion of high-risk MSM is (A) 22% or (B) 36%, and relative change in HCV prevalence in 2030 when the proportion of high-risk MSM is (C) 22% or (D) 36%, among MSM living with HIV for the scenarios S2 to S8.B, compared with the reference scenario S1: S1= HCV screening every year, immediate treatment and no change in risk behaviour; S2=S1+HCV screening every 6 months for all MSM living with HIV in care (current screening recommendations); S3=S1+HCV screening every 3 months for the high-risk group (every 6 months for the low-risk group); S4=S1+HCV screening every 3 months for both risk groups; S5.A=S1+20% risk reduction; S5.B=S1+50% risk reduction; S6.A=S2+S5.A; S7.A=S3+S5.A; S8.A=S4+S5.A; S6.B=S2+S5.B; S7.B=S3+S5.B; S8.B=S4+S5.B. Blue bars depict test-and-treat strategies (S2, S3, S4); green bars depict risk reduction strategies (S5.A, S5.B); orange bars depict combined test-and-treat and 20% risk reduction strategies (S6.A, S7.A, S8.A); red bars depict combined test-and-treat and 50% risk reduction strategies (S6.B, S7.B, S8.B).**

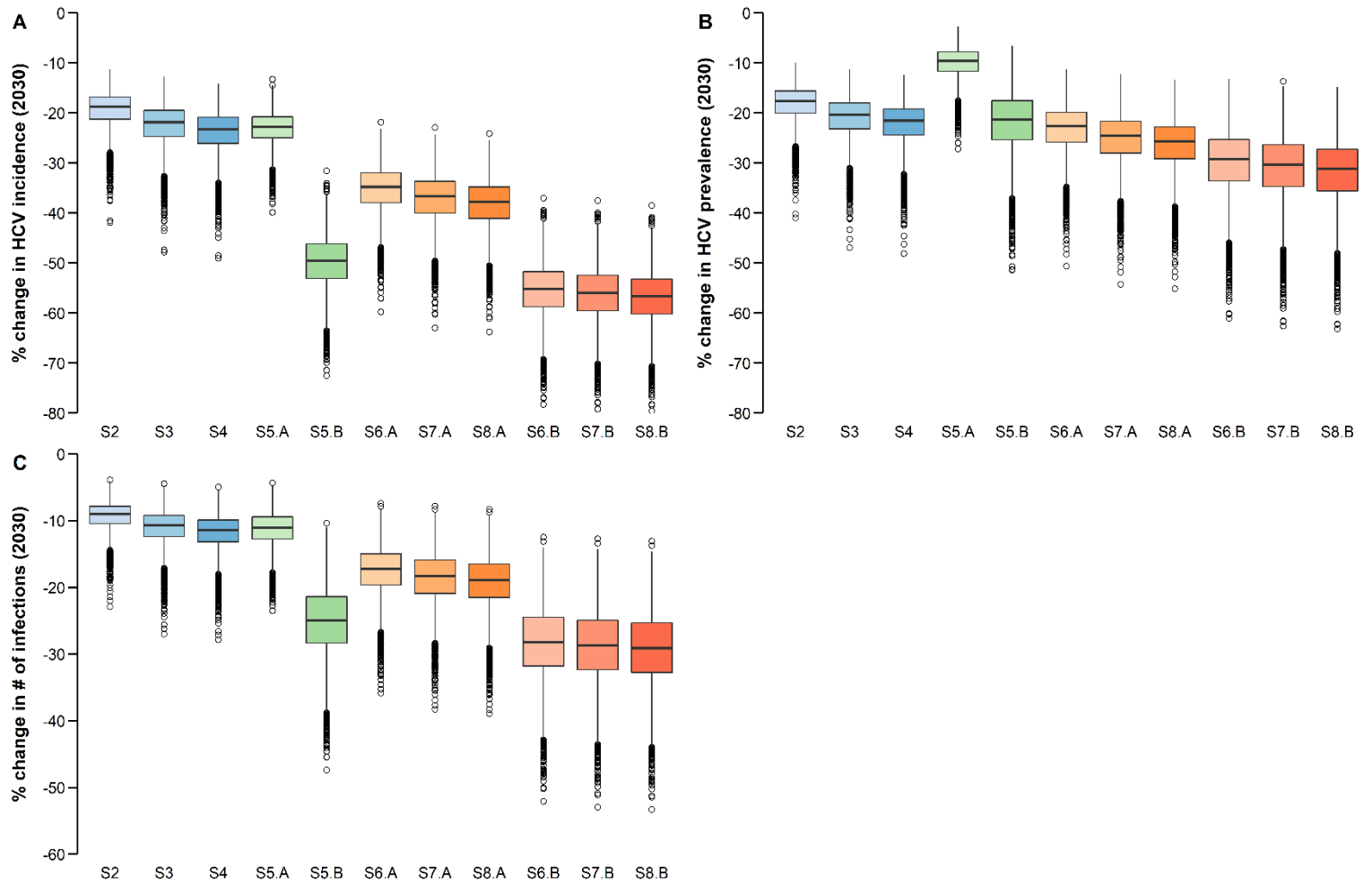




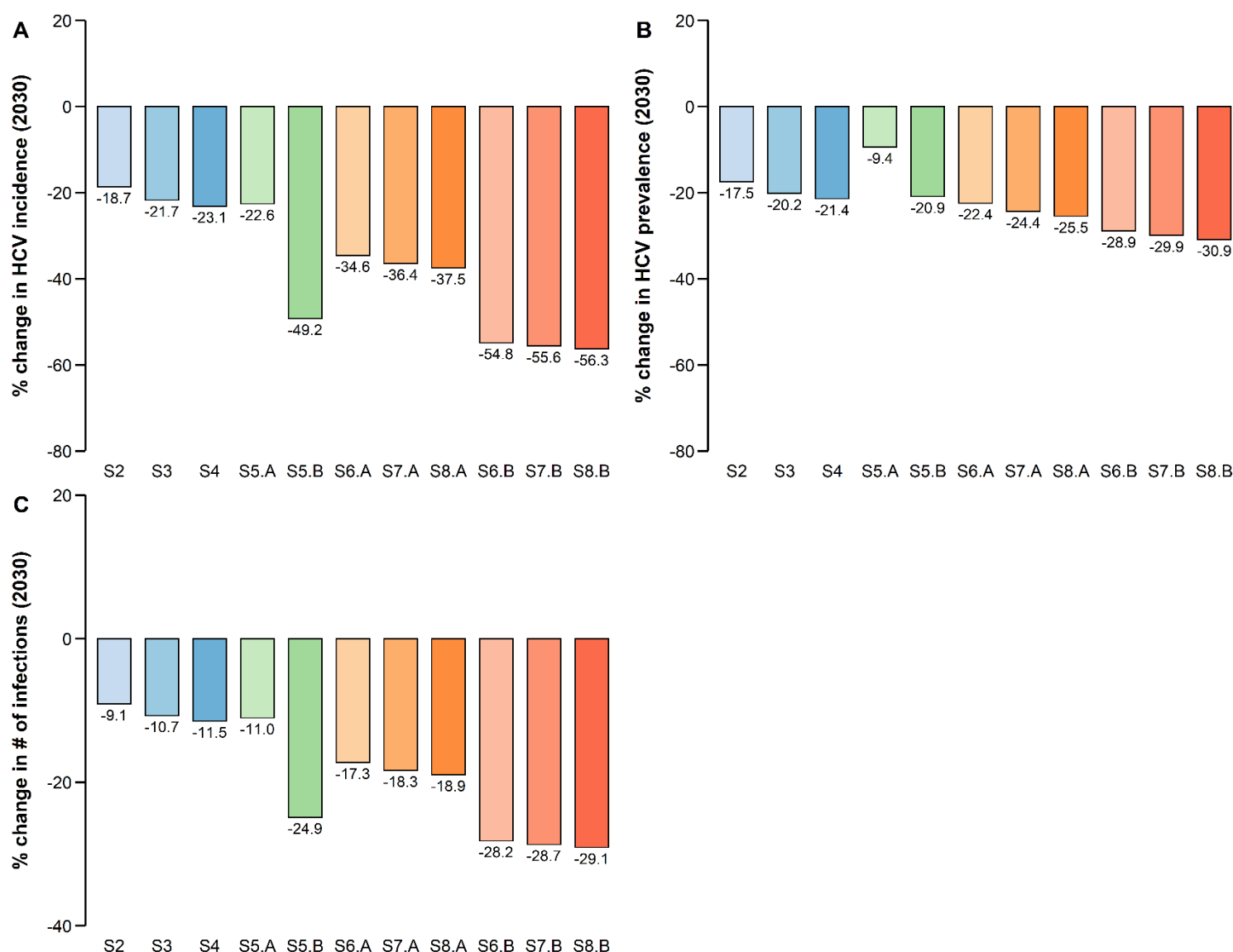
**Figure S7. Sensitivity analysis on the relative risk of HCV infection for the high-risk group compared with the low-risk group. Relative change in total HCV incidence in 2030 when the relative risk is (A) 3.90 or (B) 8.00, and relative change in HCV prevalence in 2030 when the relative risk is (C) 3.90 or (D) 8.00, among MSM living with HIV for the scenarios S2 to S8.B, compared with the reference scenario S1: S1=HCV screening every year, immediate treatment and no change in risk behaviour; S2=S1+HCV screening every 6 months for all MSM living with HIV in care (current screening recommendations); S3=S1+HCV screening every 3 months for the high-risk group (every 6 months for the low-risk group); S4=S1+HCV screening every 3 months for both risk groups; S5.A=S1+20% risk reduction; S5.B=S1+50% risk reduction; S6.A=S2+S5.A; S7.A=S3+S5.A; S8.A=S4+S5.A; S6.B=S2+S5.B; S7.B=S3+S5.B; S8.B=S4+S5.B. Blue bars depict test-and-treat strategies (S2, S3, S4); green bars depict risk reduction strategies (S5.A, S5.B); orange bars depict combined test-and-treat and 20% risk reduction strategies (S6.A, S7.A, S8.A); red bars depict combined test-and-treat and 50% risk reduction strategies (S6.B, S7.B, S8.B).**



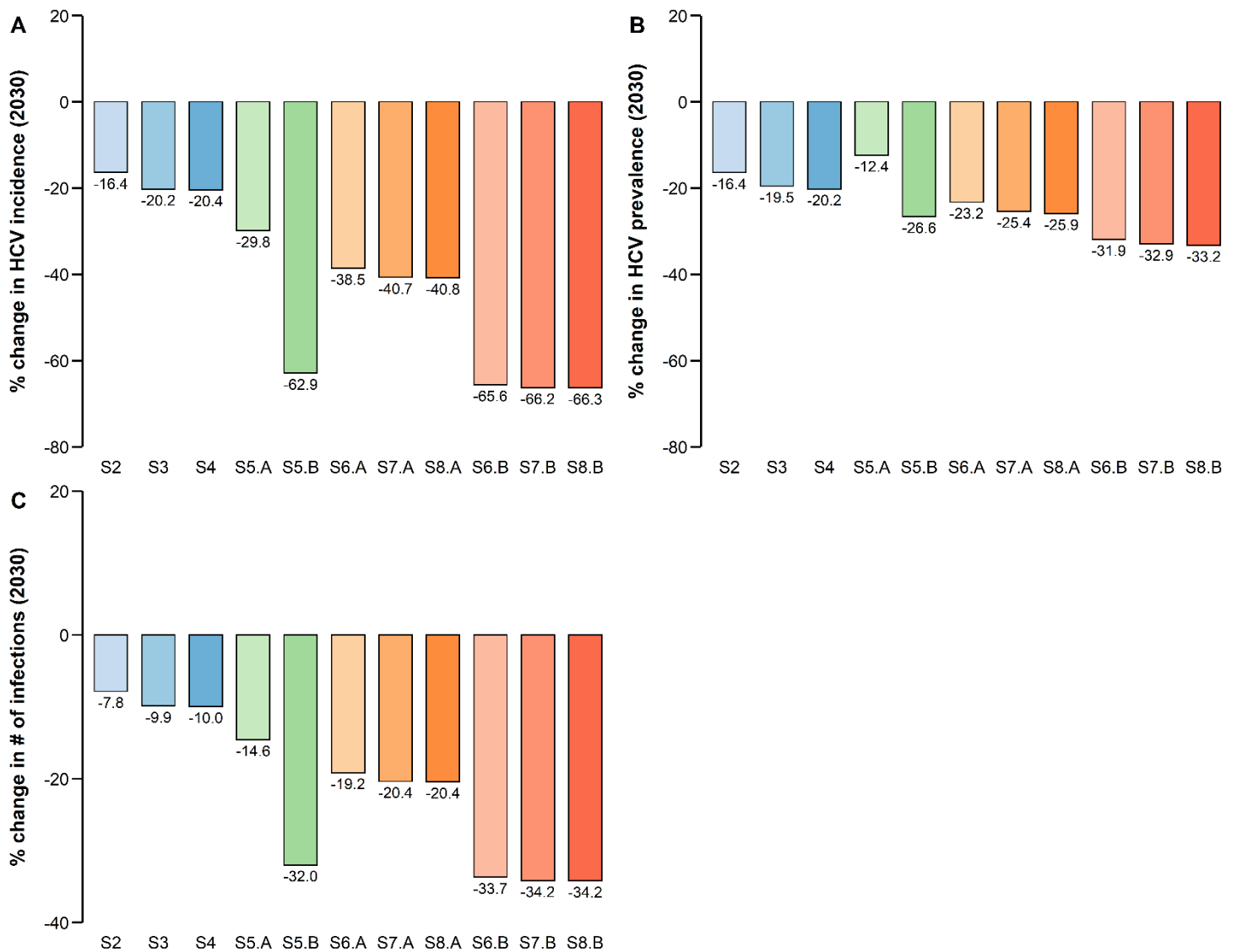
**Figure S8. Sensitivity analysis on the efficacy of HCV treatment. Relative change in total HCV incidence in 2030 when the efficacy of HCV treatment is (A) -5% or (B) +5%, and relative change in HCV prevalence in 2030 when the efficacy of HCV treatment is (C) -5% or (D) +5%, among MSM living with HIV for the scenarios S2 to S8.B, compared with the reference scenario S1: S1=HCV screening every year, immediate treatment and no change in risk behaviour; S2=S1+HCV screening every 6 months for all MSM living with HIV in care (current screening recommendations); S3=S1+HCV screening every 3 months for the high-risk group (every 6 months for the low-risk group); S4=S1+HCV screening every 3 months for both risk groups; S5.A=S1+20% risk reduction; S5.B=S1+50% risk reduction; S6.A=S2+S5.A; S7.A=S3+S5.A; S8.A=S4+S5.A; S6.B=S2+S5.B; S7.B=S3+S5.B; S8.B=S4+S5.B. Blue bars depict test-and-treat strategies (S2, S3, S4); green bars depict risk reduction strategies (S5.A, S5.B); orange bars depict combined test-and-treat and 20% risk reduction strategies (S6.A, S7.A, S8.A); red bars depict combined test-and-treat and 50% risk reduction strategies (S6.B, S7.B, S8.B).**



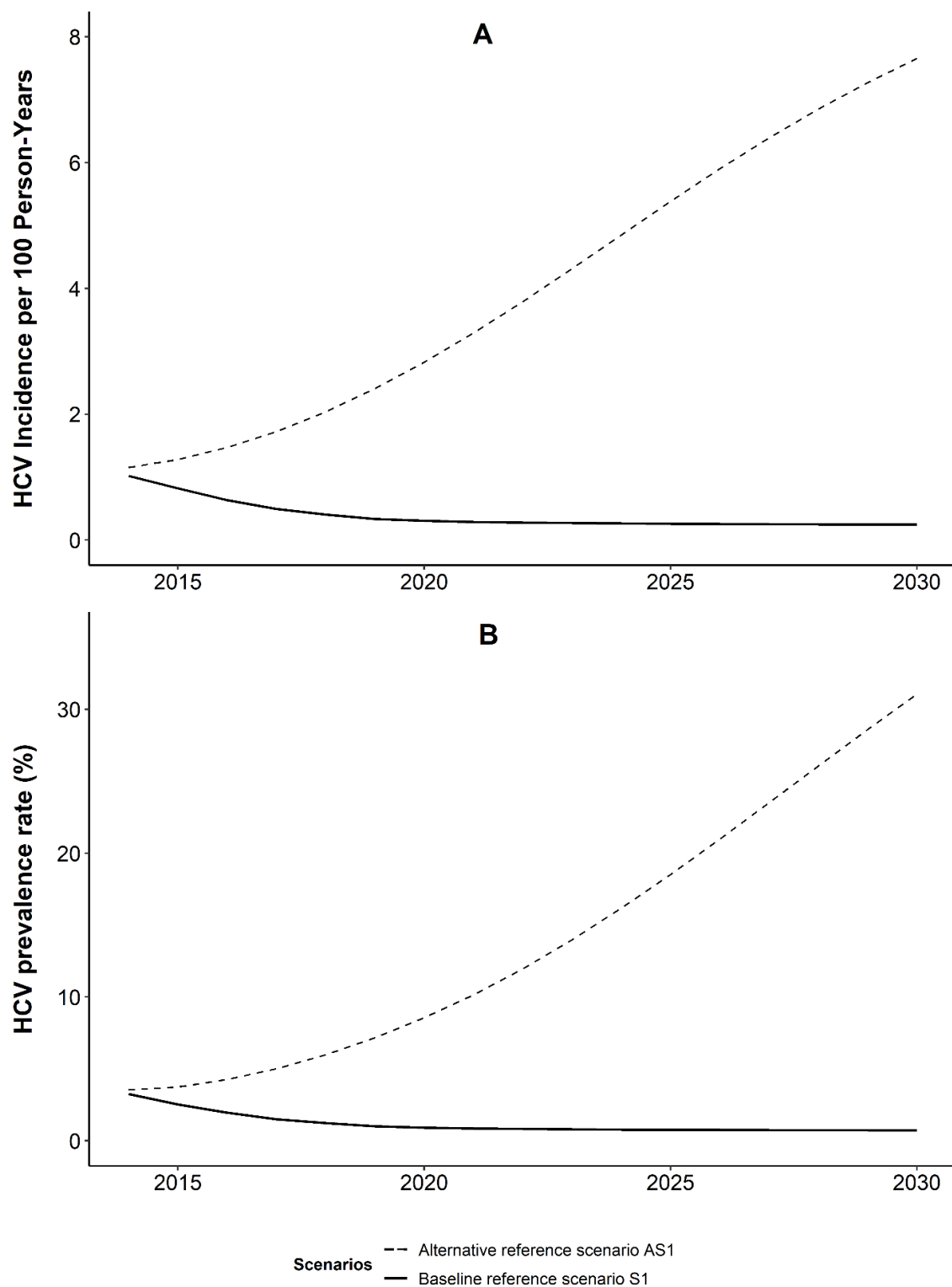
**Figure S9. Probabilistic sensitivity analysis on 4 key parameters. Boxplots of the relative change in (A) total HCV incidence in 2030, (B) HCV prevalence in 2030, and (C) cumulative number of new HCV infections from 2019 to 2030, among MSM living with HIV for the scenarios S2 to S8.B, compared with the reference scenario S1: S1=HCV screening every year, immediate treatment and no change in risk behaviour; S2=S1+HCV screening every 6 months for all MSM living with HIV in care (current screening recommendations); S3=S1+HCV screening every 3 months for the high-risk group (every 6 months for the low-risk group); S4=S1+HCV screening every 3 months for both risk groups; S5.A=S1+20% risk reduction; S5.B=S1+50% risk reduction; S6.A=S2+S5.A; S7.A=S3+S5.A; S8.A=S4+S5.A; S6.B=S2+S5.B; S7.B=S3+S5.B; S8.B=S4+S5.B. The black line represents the median, the box represents the interquartile range. Whiskers maximum distance is 1.5 times the interquartile range. Blue boxes depict test-and-treat strategies (S2, S3, S4); green boxes depict risk reduction strategies (S5.A, S5.B); orange boxes depict combined test-and-treat and 20% risk reduction strategies (S6.A, S7.A, S8.A); red boxes depict combined test-and-treat and 50% risk reduction strategies (S6.B, S7.B, S8.B).**



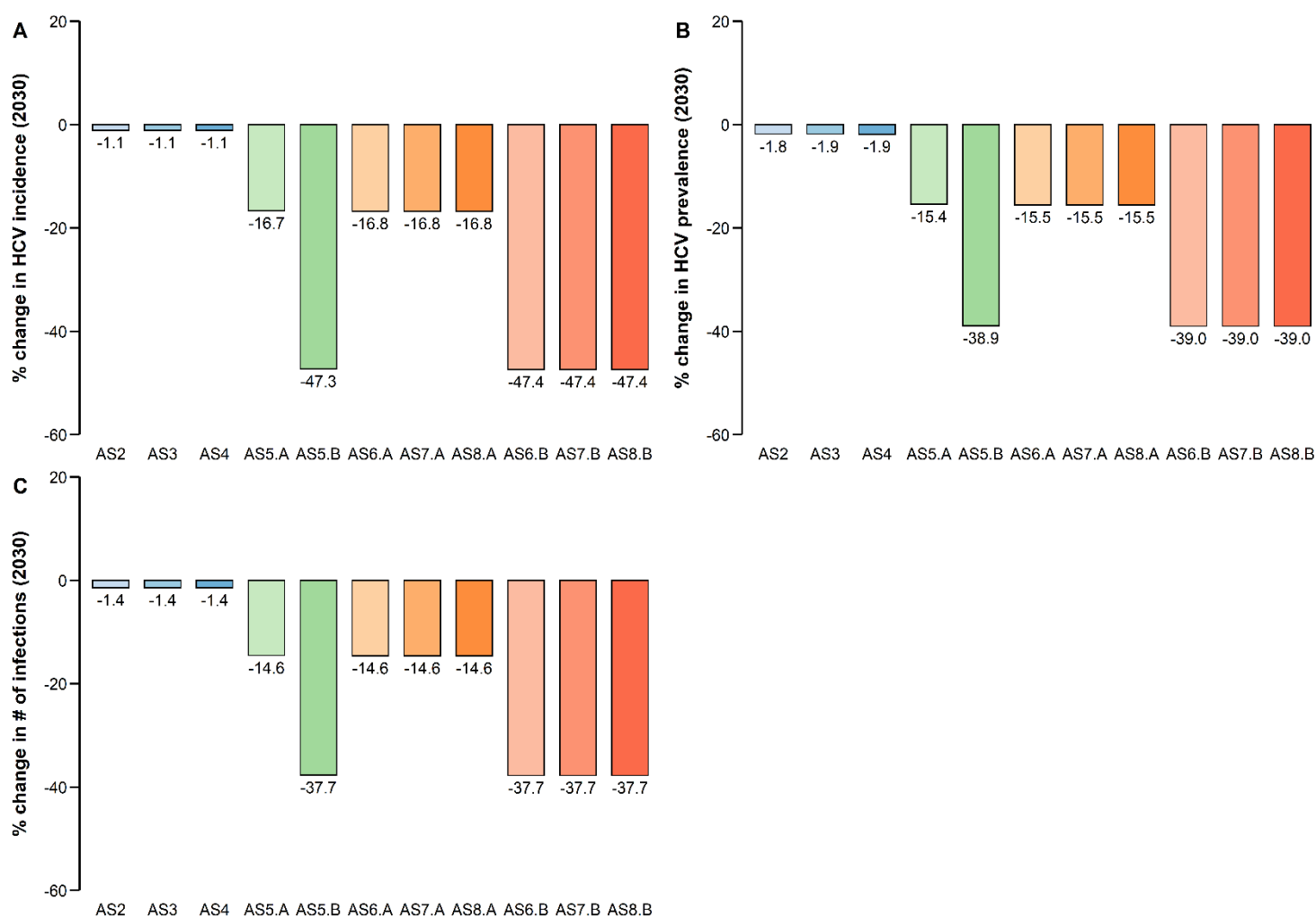
**Figure S10. Sensitivity analysis assuming a 2-month shorter time to HCV diagnosis for reinfections compared with primary infections. Relative change in (A) total HCV incidence in 2030, (B) HCV prevalence in 2030, and (C) cumulative number of new HCV infections from 2019 to 2030 (C), among MSM living with HIV for the scenarios S2 to S8.B, compared with the reference scenario S1: S1=HCV screening every year, immediate treatment and no change in risk behaviour; S2=S1+HCV screening every 6 months for all MSM living with HIV in care (current screening recommendations); S3=S1+HCV screening every 3 months for the high-risk group (every 6 months for the low-risk group); S4=S1+HCV screening every 3 months for both risk groups; S5.A=S1+20% risk reduction; S5.B=S1+50% risk reduction; S6.A=S2+S5.A; S7.A=S3+S5.A; S8.A=S4+S5.A; S6.B=S2+S5.B; S7.B=S3+S5.B; S8.B=S4+S5.B. Blue bars depict test-and-treat strategies (S2, S3, S4); green bars depict risk reduction strategies (S5.A, S5.B); orange bars depict combined test-and-treat and 20% risk reduction strategies (S6.A, S7.A, S8.A); red bars depict combined test-and-treat and 50% risk reduction strategies (S6.B, S7.B, S8.B).**



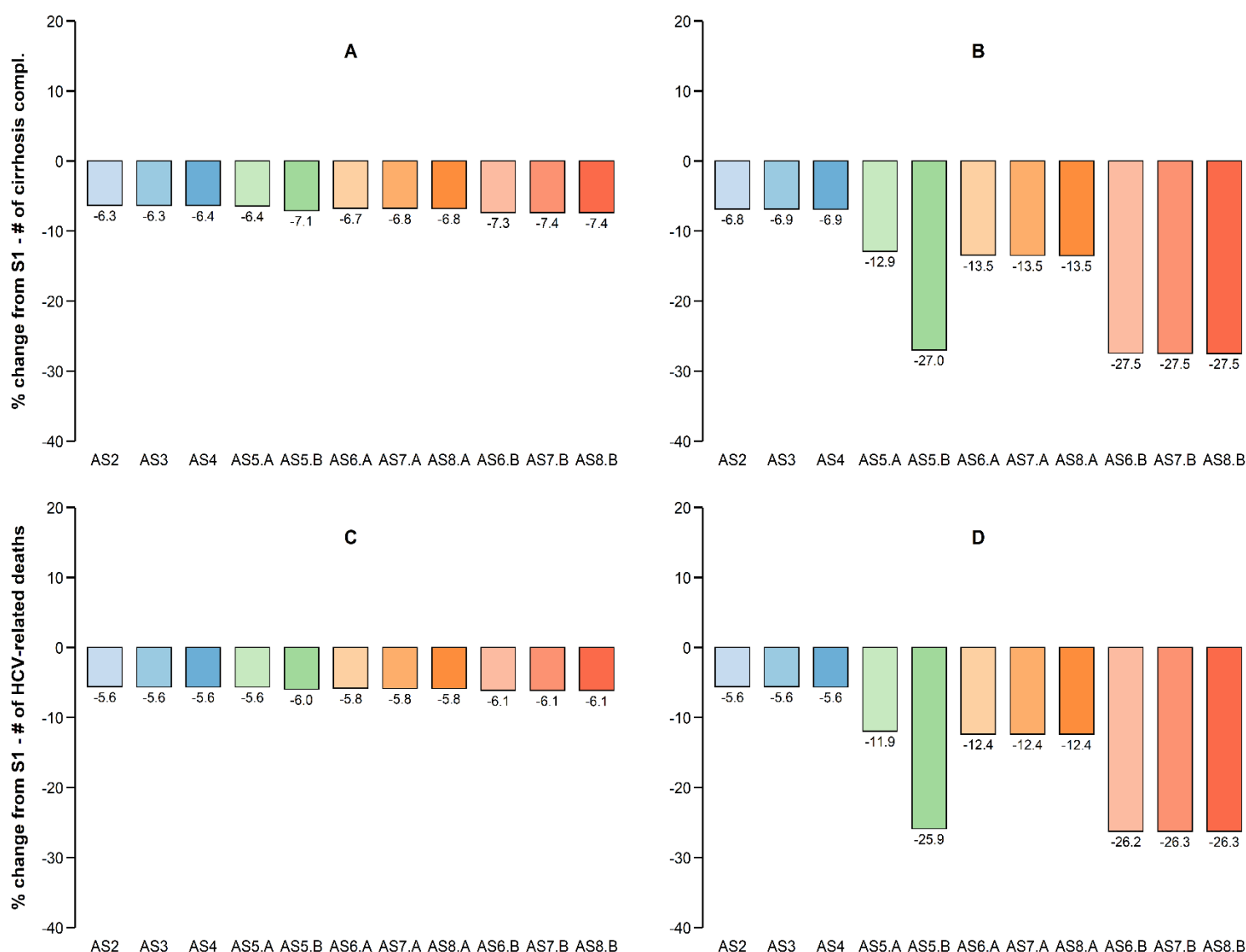
**Figure S11. Sensitivity analysis assuming assortative mixing. Relative change in (A) total HCV incidence in 2030, (B) HCV prevalence in 2030, and (C) cumulative number of new HCV infections from 2019 to 2030, among MSM living with HIV for the scenarios S2 to S8.B, compared with the reference scenario S1: S1=HCV screening every year, immediate treatment and no change in risk behaviour; S2=S1+HCV screening every 6 months for all MSM living with HIV in care (current screening recommendations); S3=S1+HCV screening every 3 months for the high-risk group (every 6 months for the low-risk group); S4=S1+HCV screening every 3 months for both risk groups; S5.A=S1+20% risk reduction; S5.B=S1+50% risk reduction; S6.A=S2+S5.A; S7.A=S3+S5.A; S8.A=S4+S5.A; S6.B=S2+S5.B; S7.B=S3+S5.B; S8.B=S4+S5.B. Blue bars depict test-and-treat strategies (S2, S3, S4); green bars depict risk reduction strategies (S5.A, S5.B); orange bars depict combined test-and-treat and 20% risk reduction strategies (S6.A, S7.A, S8.A); red bars depict combined test-and-treat and 50% risk reduction strategies (S6.B, S7.B, S8.B).**



**Figure S12. Sensitivity analysis under less favourable conditions regarding treatment uptake and screening intervals. Model projection from 2014 to 2030 for (A) total HCV incidence and (B) HCV prevalence among MSM living with HIV, under two scenarios: AS1=alternative reference scenario with less favourable conditions, i.e. HCV screening frequency of 2 years, treatment eligibility from F2, a constant 6-month delay between entry into HCV care and treatment initiation; S1=baseline reference scenario representing the French favourable setting, i.e. current HCV screening, treatment and risk behaviour practices.**



**Figure S13. Sensitivity analysis under less favourable conditions regarding treatment uptake and screening intervals. Relative change in (A) total HCV incidence in 2030, (B) HCV prevalence in 2030, and (C) cumulative number of new HCV infections from 2019 to 2030, among MSM living with HIV for the alternative scenarios AS2-AS8.B, compared with the alternative reference scenario AS1: AS1=HCV screening every 2 years; AS2=AS1+ HCV screening every 6 months for all MSM living with HIV in care; AS3=AS1+HCV screening every 3 months for the high-risk group (every 6 months for the low-risk group); AS4=AS1+HCV screening every 3 months for both risk groups; AS5.A=AS1+20% risk reduction; AS5.B=AS1+50% risk reduction; AS6.A=AS2+AS5.A; AS7.A=AS3+AS5.A; AS8.A=AS4+AS5.A; AS6.B=AS2+AS5.B; AS7.B=AS3+AS5.B; AS8.B=AS4+AS5.B. All scenarios corresponded to less favourable conditions regarding HCV treatment, i.e. treatment eligibility from F2, and a constant 6-month delay between entry into HCV care and treatment initiation. Blue bars depict test-and-treat strategies (AS2, AS3, AS4); green bars depict risk reduction strategies (AS5.A, AS5.B); orange bars depict combined test-and-treat and 20% risk reduction strategies (AS6.A, AS7.A, AS8.A); red bars depict combined test-and-treat and 50% risk reduction strategies (AS6.B, AS7.B, AS8.B).**



**Figure S14. Sensitivity analysis under less favourable conditions regarding treatment uptake and screening intervals. Relative change in (A) the cumulative number of cirrhosis complications from 2019 to 2030, (B) the cumulative number of cirrhosis complications from 2019 to 2060, (C) the cumulative number of HCV-related deaths from 2019 to 2030, and (D) the cumulative number of HCV-related deaths from 2019 to 2060, among MSM living with HIV for the alternative scenarios AS2-AS8.B, compared with the alternative reference scenario AS1: AS1=HCV screening frequency every 2 years; AS2=AS1+ HCV screening every 6 months for all MSM living with HIV in care; AS3=AS1+HCV screening every 3 months for the high-risk group (every 6 months for the low-risk group); AS4=AS1+HCV screening every 3 months for both risk groups; AS5.A=AS1+20% risk reduction; AS5.B=AS1+50% risk reduction; AS6.A=AS2+AS5.A; AS7.A=AS3+AS5.A; AS8.A=AS4+AS5.A; AS6.B=AS2+AS5.B; AS7.B=AS3+AS5.B; AS8.B=AS4+AS5.B. All scenarios corresponded to less favourable conditions regarding HCV treatment, i.e. treatment eligibility from F2, and a constant 6-month delay between entry into HCV care and treatment initiation. Blue bars depict test-and-treat strategies (AS2, AS3, AS4); green bars depict risk reduction strategies (AS5.A, AS5.B); orange bars depict combined test-and-treat and 20% risk reduction strategies (AS6.A, AS7.A, AS8.A); red bars depict combined test-and-treat and 50% risk reduction strategies (AS6.B, AS7.B, AS8.B).**



# S10. References

- 1 Supervie V, Marty L, Lacombe J-M, *et al.* Looking Beyond the Cascade of HIV Care to End the AIDS Epidemic: Estimation of the Time Interval From HIV Infection to Viral Suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;**73**:348–55.
- 2 Mary-Krause M, Grabar S, Lièvre L, *et al.* Cohort Profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol* 2014;**43**:1425–36.
- 3 Sommen C, Saboni L, Sauvage C, *et al.* Time location sampling in men who have sex with men in the HIV context: the importance of taking into account sampling weights and frequency of venue attendance. *Epidemiol Infect* 2018;**146**:913–9.
- 4 Amele S, Peters L, Sluzhynska M, *et al.* Establishing a hepatitis C continuum of care among HIV/hepatitis C virus-coinfected individuals in EuroSIDA. *HIV Med* 2019;**20**:264–73.
- 5 Vaux S, Chevaliez S, Saboni L, *et al.* Prevalence of hepatitis C infection, screening and associated factors among men who have sex with men attending gay venues: a cross-sectional survey (PREVAGAY), France, 2015. *BMC Infect Dis* 2019;**19**:315.
- 6 Marin J-M, Pudlo P, Robert CP, *et al.* Approximate Bayesian computational methods. *Stat Comput* 2012;**22**:1167–80.
- 7 Castry M, Cousien A, Bellet J, *et al.* HCV incidence among HIV-infected MSM in France: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *27th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)* 2020;**Boston, Massachusetts**.
- 8 Csilléry K, François O, Blum M. ABC: an R package for Approximate Bayesian computation (ABC). *Methods in Ecology and Evolution* 2011;**3**.
- 9 R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>. 2018.
- 10 Santé publique France. Bulletin de santé publique VIH/sida. DÉCOUVERTES DE SÉROPOSITIVITÉ VIH ET DIAGNOSTICS DE SIDA - FRANCE, 2018. Published Online First: 2019.<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-sida.-octobre-2019> (accessed 7 May 2020).
- 11 Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, *et al.* Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008;**22**:1979–91.
- 12 Salmon-Ceron D, Nahon P, Layese R, *et al.* Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus (HCV) Co-infected Patients With Cirrhosis Are No Longer at Higher Risk for Hepatocellular Carcinoma or End-Stage Liver Disease as Compared to HCV Mono-infected Patients. *Hepatology* 2019;**70**:939–54.
- 13 Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, *et al.* Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2002;**156**:761–73.
- 14 Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, *et al.* Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA* 2003;**290**:228–37.

- 15 Ragonnet R, Deuffic-Burban S, Boesecke C, *et al.* Estimating the Time to Diagnosis and the Chance of Spontaneous Clearance During Acute Hepatitis C in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals. *Open Forum Infect Dis* 2017;**4**:ofw235.
- 16 Johnson WD, Diaz RM, Flanders WD, *et al.* Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Published Online First: 16 July 2008.
- 17 Human Mortality Database. Human Mortality Database Web site. <http://www.mortality.org>. 2014. Accessed September 2019. 2018.
- 18 Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, *et al.* Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008;**300**:51–9.
- 19 Marty L, Cazein F, Panjo H, *et al.* Revealing geographical and population heterogeneity in HIV incidence, undiagnosed HIV prevalence and time to diagnosis to improve prevention and care: estimates for France. *J Int AIDS Soc* 2018;**21**:e25100.
- 20 European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;**69**:461–511.
- 21 Piroth L, Wittkop L, Lacombe K, *et al.* Efficacy and safety of direct-acting antiviral regimens in HIV/HCV-co-infected patients - French ANRS CO13 HEPAVIH cohort. *J Hepatol* 2017;**67**:23–31.
- 22 Piroth L, Larsen C, Binquet C, *et al.* Treatment of acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients: the HEPAIG study. *Hepatology* 2010;**52**:1915–21.
- 23 Carrat F, Fontaine H, Dorival C, *et al.* Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;**393**:1453–64.
- 24 Boshuizen HC, van Baal PHM. Probabilistic Sensitivity Analysis: Be a Bayesian. *Value in Health* 2009;**12**:1210–4.
- 25 Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, *et al.* Model Parameter Estimation and Uncertainty Analysis: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group–6. *Med Decis Making* 2012;**32**:722–32.

## Quatrième partie : Coût-efficacité d'interventions de dépistage de l'hépatite C et de réduction des risques chez les HSH vivant avec le VIH en France

---

### Résumé

Nous avons démontré dans les chapitres précédents que : 1/ les pratiques actuelles de dépistage et de prise en charge du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH en France ont potentiellement permis de réduire l'incidence du VHC entre 2014 et 2017 dans cette population, et permettront d'atteindre des niveaux faibles d'incidence et de prévalence à l'horizon 2030 ; 2/ Un dépistage plus fréquent, associé à un traitement immédiat, permettrait d'atteindre des taux encore plus bas ; 3/ La micro-élimination du VHC dans cette population, selon le critère retenu par l'OMS, ne sera vraisemblablement atteignable que par la mise en place, en plus du dépistage, d'interventions de réduction des risques efficaces.

Au-delà de l'impact des différentes stratégies évaluées en termes d'efficacité (en particulier sur l'incidence et la prévalence du VHC), il existe un réel intérêt à évaluer leur efficience. La base du raisonnement économique est, ici, de mettre en perspective les résultats de santé obtenus et les ressources mobilisées (Brousselle *et al.*, 2011). En effet, la mise en place de stratégies de dépistage, de traitement, et de réduction des risques est associée à des coûts qui, s'ils sont élevés, posent la question de leur adoption au regard des bénéfices potentiels associés. Un dépistage intensifié nécessiterait, par exemple, de réaliser un nombre plus important de tests VHC (sérologiques et/ou PCR). Dans le même temps, le coût des traitements antiviraux reste toujours élevé (environ 25 000€), et les stades de complications de l'hépatite C chronique sont aussi associés à des coûts importants (Schwarzinger *et al.*, 2013). Il est donc raisonnable de penser que les différentes stratégies évaluées, puisque permettant d'éviter de nouvelles infections, entraîneront également moins de traitements initiés et de progressions vers les stades de complication sur le long terme.

Dans le prolongement des chapitres précédents, l'objectif de cette étude était donc d'évaluer le coût-efficacité de stratégies de dépistage de l'hépatite C et de réduction des risques parmi les HSH vivant avec le VIH en France ; cela afin d'apporter des éléments de réponse quant à la décision pour l'allocation des ressources dans le système de santé.

A cet égard, nous avons modifié et adapté le modèle précédemment utilisé afin d'y intégrer, par exemple, la progression vers la transplantation hépatique (à partir de la cirrhose décompensée et/ou du carcinome hépatocellulaire) qui est associée à un coût élevé. L'évolution du taux de mortalité au cours du temps a également été intégrée au modèle pour prendre en compte le vieillissement de la population. Les paramètres du modèle étaient principalement les mêmes que pour l'étude précédente. En particulier, le

modèle est toujours stratifié selon les comportements sexuels à risque de transmission du VHC, en considérant que les HSH engagés dans des pratiques de *chemsex* constituent le groupe à haut risque.

Les principaux critères de résultat étaient l'espérance de vie moyenne, l'espérance de vie ajustée sur la qualité (ou QALY), et le coût moyen sur l'ensemble de la durée de vie. Nous avons également estimé le nombre d'infections, et de réinfections après une réponse virologique soutenue. Les résultats ont été actualisés à un taux annuel de 2,5% les 30 premières années, décroissant linéairement jusqu'à 1,5% ensuite (Haute Autorité de Santé, 2020). Nous avons considéré un horizon temporel sur la vie entière (suffisamment long pour interpréter toutes les conséquences des interventions évaluées) à partir d'une cohorte de 67 950 HSH vivant avec le VIH en 2021. Les simulations ont été effectuées jusqu'au décès du dernier individu. Une perspective collective a été retenue.

A chaque compartiment étaient associés des coûts (en € 2020) et un niveau de qualité de vie. Les coûts directs associés au dépistage du VHC, à la prise en charge de l'hépatite C chronique selon le stade de la maladie (Schwarzinger *et al.*, 2013), et au traitement antiviral ont été intégrés. Dans le modèle, les individus susceptibles à une réinfection après RVS sont dépistés par tests PCR uniquement. Le diagnostic d'une infection active est également associé aux coûts d'un bilan initial, selon les recommandations en vigueur (AFEF, 2018). Les coûts de prise en charge du VIH (incluant la thérapie antirétrovirale) ont aussi été ajoutés pour les individus engagés dans les soins (Sloan *et al.*, 2012; Papot *et al.*, 2017) afin de tenir compte de leur impact en conséquence de l'augmentation de l'espérance de vie. Les coûts indirects n'ont pas été inclus, la Haute Autorité de Santé ne recommandant pas leur inclusion en analyse principale (Haute Autorité de Santé, 2020). Les données de qualité de vie associée aux stades de l'hépatite C chronique estimées parmi des patients français (Cossais *et al.*, 2019) ont servi à pondérer les années de vie, tout en considérant que l'infection VIH la diminuait de 0,06 points (Tengs and Lin, 2002).

Plusieurs modèles d'interventions de réduction des risques existent dans la littérature et ont été évalués dans le but de prévenir les infections à VIH et autres IST dans des populations de HSH, principalement basé sur des entretiens individuels d'éducation comportementale à la réduction des risques (*risk counseling*) (Johnson *et al.*, 2008; Berg, 2009; Henderson *et al.*, 2020). Il serait à ce titre particulièrement intéressant d'obtenir une idée de l'efficacité de telles stratégies sur la transmission du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH, sachant en particulier le risque de réinfection élevé parmi ceux engagés dans les pratiques les plus à risque (Ingiliz *et al.*, 2017; Newsum *et al.*, 2020). En s'appuyant sur les connaissances accumulées portant sur la réduction des risques liés au VIH/IST, et sachant par ailleurs que les HSH vivant avec le VIH en France sont suivis au moins annuellement à l'hôpital, nous proposons une intervention de réduction des risques : 1/ basée sur des entretiens individuels de *counseling* ; 2/ intégrée dans le suivi des HSH vivant avec le VIH suivis à l'hôpital (une fois par an) ; 3/ permettant d'atteindre une réduction des risques de 20% au bout de 12 mois ; 4/ renouvelée tous les 12 mois pour

maintenir le niveau atteint. Nous faisons l'hypothèse que les sessions de *counseling* sont réalisées par le personnel hospitalier, et qu'elles consistent en une session de 1 heure la première année puis 30 minutes les années suivantes. Enfin, nous avons valorisé le coût de ces interventions à partir du taux de salaire horaire (censé représenter la productivité marginale du travail en valeur, du point de vue de l'employeur) d'un(e) infirmier(e), estimé à 28€ (estimation à partir de l'activité d'infirmier(e)s en hospitalisation de jour pour des patients atteints de maladies auto-immunes, à l'hôpital Bichat en 2020).

Puisque l'analyse médico-économique doit mettre en comparaison l'ensemble des alternatives pertinentes envisagées, nous avons comparé dans le même cadre d'analyse les stratégies de dépistage et de réduction des risques, seules et combinées. Les stratégies évaluées étaient les suivantes :

S1 (pratiques actuelles) = dépistage du VHC tous les 12 mois pour les HSH vivant avec le VIH liés aux soins, mise sous traitement immédiate (dans le mois suivant le diagnostic).

S2 (recommandations actuelles) = dépistage du VHC tous les 6 mois pour les HSH vivant avec le VIH liés aux soins.

S3 (dépistage intensifié auprès des HSH à haut risque) = dépistage tous les 3 mois pour les HSH engagés dans des pratiques à haut risque (*chemsex* dans notre modèle), et dépistage tous les 6 mois pour le reste de la population liée aux soins.

S4 (dépistage intensifié pour tous) = dépistage du VHC tous les 3 mois pour tous les HSH vivant avec le VIH liés aux soins.

S5 = Pratiques actuelles de dépistage (S1) + réduction des risques de 20% pour le groupe à haut risque.

S6 = Pratiques actuelles de dépistage (S1) + réduction des risques de 20% pour l'ensemble des HSH vivant avec le VIH (haut risque et faible risque).

S7 = Combinaison des scénarios S2 et S5.

S8 = Combinaison des scénarios S2 et S6.

S9 = Combinaison des scénarios S3 et S5.

S10 = Combinaison des scénarios S4 et S6.

En analyse principale, la stratégie de référence représentant les pratiques actuelles (S1) projette un coût moyen par HSH de 351 646€ (dont 349 747€ liés aux coûts de prise en charge du VIH), pour une espérance de vie ajustée sur la qualité de 18,989 QALYs en moyenne. Cette stratégie estime également un total de 3 320 nouvelles infections, dont 484 réinfections après réponse virologique soutenue. Les deux stratégies de réduction des risques sans dépistage intensifié (S5 pour le groupe à haut risque ; S6 pour l'ensemble des HSH) sont moins coûteuses et plus efficaces que S1 (*cost-saving*). A ce titre, S5 est la stratégie dont le coût total est le plus faible parmi l'ensemble de celles évaluées, avec un coût moyen

de 351 491€ et pour 18,992 QALYs. Par rapport à S5, un dépistage du VHC tous les 6 mois tout en conservant une réduction des risques de 20% parmi le groupe à haut risque (S7) est la première stratégie non dominée, pour 351 712€ et 18,996 QALYs (ICER de 61 489€ par QALY gagné). Les autres stratégies avec un dépistage intensifié, notamment combiné à une réduction des risques parmi le groupe à haut risque, sont toutes dominées. Un dépistage tous les 6 mois ou tous les 3 mois pour tous associé à une réduction des risques pour tous (S8 ou S10, respectivement), permettent des gains en QALYs, mais bien trop modestes comparé aux coûts associés pour être considérées comme potentiellement coût-efficaces (ICERs > 200 000€).

Nous avons par ailleurs mené une série d'analyses de sensibilité déterministes univariées en faisant varier plusieurs paramètres clés. Les premiers résultats notables de l'analyse de sensibilité portent sur la proportion de HSH dans le groupe à haut risque (22% et 36%, contre 28% en analyse principale) et le risque relatif d'infection pour le groupe à haut risque comparé au groupe à faible risque (3,90 et 8,00, contre 5,60 en analyse principale). Les valeurs plus faibles, correspondant à un poids moins important du groupe à haut risque dans la dynamique épidémique, rendent la stratégie S7 potentiellement moins coût-efficace comparé à S5 (ICERs de > 93 000€) ; au contraire des valeurs plus élevées (ICERs < 30 000€).

Deux résultats majeurs ressortent de notre analyse. Premièrement, nous montrons qu'une intervention de réduction des risques ciblée sur les HSH les plus à risque tout en maintenant un dépistage annuel peut être *cost-saving* comparé aux pratiques actuelles (stratégie de référence). Ce résultat prouve que des efforts devraient être engagés dans la mise en place d'interventions de réduction des risques. Deuxièmement, une réduction des risques ciblée sur les HSH les plus à risque combiné à un dépistage tous les 6 mois peut potentiellement être coût-efficace. En effet, nous estimons un ICER par QALY gagné à 61 489€. Il n'est toutefois pas totalement évident de considérer cette stratégie comme coût-efficace. Aucun seuil coût-efficacité n'est défini en France, et l'ICER correspond à environ 2 fois le PIB par habitant et représente à ce titre une « zone grise ». De plus, nos analyses de sensibilité montrent que les résultats sont particulièrement sensibles aux valeurs de certains paramètres. Au regard de ces résultats, il est tout à fait possible que dans le contexte épidémique actuel un dépistage annuel soit suffisant et que les efforts doivent porter sur la réduction des risques.

Les résultats de cette étude feront prochainement l'objet d'un article. La version présentée dans ce chapitre est un document de travail non finalisé. Cette version présente une analyse de sensibilité non finalisée qui sera très prochainement complétée par d'autres éléments, dont une analyse de sensibilité probabiliste.

### **Article 3 (*working paper*, publication en perspective)**

#### **Titre**

“The cost-effectiveness of HCV test-and-treat and risk reduction strategies among MSM living with HIV in France”

#### **Auteurs**

Mathieu Castry, Anthony Cousien, Virginie Supervie, Annie Velter, Jade Ghosn, A. David Paltiel, Yazdan Yazdanpanah, Sylvie Deuffic-Burban

Article en cours de préparation

## TITLE PAGE

**Title:** The cost-effectiveness of HCV test-and-treat and risk reduction strategies among MSM living with HIV in France

**Authors:** Mathieu Castry<sup>1</sup>, Anthony Cousien<sup>1</sup>, Virginie Supervie<sup>2</sup>, Annie Velter<sup>3</sup>, Jade Ghosn<sup>1,4</sup>,  
A. David Paltiel<sup>5</sup>, Yazdan Yazdanpanah<sup>1,4</sup>, Sylvie Deuffic-Burban<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Paris, IAME, INSERM, Paris, France

<sup>2</sup> Sorbonne Université, Inserm, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, Paris, France

<sup>3</sup> Santé publique France, Saint-Maurice, France

<sup>4</sup> Service de maladies Infectieuses et tropicales, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France

<sup>5</sup> Yale School of Public Health, New Haven CT, USA

**Corresponding author:** Mathieu Castry; Université de Paris, IAME, INSERM, 16 Rue Henri Huchard, 75018, Paris, France; E-mail: [mathieu.castry@inserm.fr](mailto:mathieu.castry@inserm.fr)

**Keywords:** HCV, Chronic hepatitis, Cost-effectiveness analysis, HIV/AIDS, antiviral therapy, modeling, MSM



## **ABSTRACT (278 words)**

**Objective:** Studies suggest that hepatitis C virus (HCV) micro-elimination is feasible among men who have sex with men (MSM) living with HIV, through treatment as prevention and risk reduction interventions. However, the economic impact of such strategies is not well known yet. The aim of this study was to assess the cost-effectiveness of HCV screening and risk reduction strategies in France.

**Methods:** A compartmental deterministic mathematical model was developed to represent HCV disease transmission and progression among French MSM living with HIV. We evaluated different combinations of HCV screening frequency (12/6/3-monthly) and 20% risk reduction strategies, whether targeted to high-risk MSM or to all, from 2021 onwards. The model simulated life expectancy, quality-adjusted life expectancy (QALYs), lifetime costs, and incremental cost-effectiveness ratio (ICER) over a lifetime horizon.

**Results:** All strategies modestly increased life expectancy and quality-adjusted life expectancy, compared with current practices (i.e. 12-monthly HCV screening, with no risk reduction). A behavioral intervention resulting in 20% risk reduction in the high-risk group, while maintaining 12-monthly HCV screening, was the least expensive strategy, and therefore cost-saving compared to current practices. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per QALY gained of 6-monthly screening (combined with 20% risk reduction in the high-risk group), compared with 12-monthly screening (combined with 20% risk reduction in the high-risk group), was €61,489. All other strategies were either dominated or regarded as not cost-effective (ICERs per QALY gained > €200,000).

**Conclusion:** A risk reduction intervention has potential to be cost-saving, compared with current practices of 12-monthly HCV screening. Depending on policymaker's willingness to pay, a 20% risk reduction in the high-risk group alone or combined with a more intensive, 6-monthly HCV screening, could be a cost-effective strategy.

## INTRODUCTION

Since 2000, hepatitis C virus (HCV) has been an emerging epidemic among men who have sex with men (MSM) living with HIV, especially in high-income countries [1–3]. Transmission of HCV in this population has been associated with high-risk practices such as unprotected traumatic sex (including fisting, which may cause blood contact), group sex, and drug-use behaviors [4–7].

The availability of highly effective and well-tolerated direct-acting antivirals (DAAs) has raised enthusiasm to reach very low levels of HCV incidence and prevalence. The World Health Organization (WHO) shares optimism about DAA use as a prevention tool and issued an ambitious goal of HCV elimination by 2030 [8]. Micro-elimination, which is the reduction of HCV incidence to zero in targeted (high-risk) populations, can be used as a first step towards elimination since it might be less complex and less costly [9]. MSM living with HIV appear to be a suitable group for micro-elimination strategies since they are mostly engaged in HIV care (more than 80%) in which HCV monitoring is integrated.

In the current situation of universal access (regardless of fibrosis stage) and rapid treatment initiation [10], HCV screening is a key lever to prevent HCV transmission. Most importantly, high-risk individuals can continue to transmit HCV while undiagnosed. Intensified screening, combined with immediate DAA treatment, may therefore be advantageous in preventing onward transmission (societal benefit) as well as the HCV related complications (individual benefit) [11]. Indeed, early detection can allow rapid treatment initiation leading to a reduction in morbidity and mortality [12]. It can also allow to reduce the cost of care by preventing progression to the costly complications [13].

Uncertainty remains concerning the most appropriate HCV screening frequency; especially when it comes to identify the optimal interval in terms of efficiency, as HCV-RNA monitoring is often performed with PCR tests, which can be costly (54€). DAA therapies also remain expensive. Another key challenge in the prevention of HCV among MSM living with HIV is risk reduction [14]. Since ongoing transmission and high reinfection rates among MSM engaged in most at risk practices may particularly hamper the micro-elimination goal, it is crucial to assess the effectiveness and cost

effectiveness of risk reduction interventions. As such, numerous studies have already evaluated risk reduction interventions based on individual counseling targeting sexual practices associated with HIV/STI infection among MSM [15–17]. However, there are major uncertainties due to the lack of data and knowledge regarding the potential effectiveness and related costs of HCV risk reduction in this population. Though partially theoretical, model-based analyses are relevant tools to assess the costs and benefits of such strategies.

The aim of the present study was to evaluate the cost-effectiveness of different hepatitis C screening (test-and-treat) and risk reduction strategies among MSM living with HIV in France. The impact will be assessed on the long-term life years (LYs), quality-adjusted life years (QALYs) and healthcare costs in order to identify the most cost-effective strategy and assist the public health authorities (policymakers) which interventions to prioritize (resource allocation).

## **METHODS**

### **Study design overview**

We used a dynamic compartmental model to assess the cost-effectiveness of different screening and risk reduction strategies. Each compartment in our deterministic model was assigned a cost and quality of life score. Results were accumulated using a lifetime horizon, to account for the burden of the disease. All future costs and QALYs were discounted at 2.5% per year over the first 30 years, decreasing from 2.5% to 1.5% thereafter [18]. Costs were expressed in 2020 Euros (€). We adopted a modified societal perspective excluding indirect costs, as recommended by the French National Authority for Health [18].

### **Model description**

We adapted and extended a previous deterministic dynamic compartmental model of HCV transmission and liver disease progression among MSM living with HIV in France [11]. All individuals entered the model being infected with HIV (i.e. at HIV infection). Briefly, the model included HCV infection, HIV and HCV cascades of care (ie, diagnosis, linkage to care and HCV treatment), HCV disease progression and mortality (background, HIV-related, HCV-related).

Background mortality occurred for each compartment at a rate depending on the mean age in the population. METAVIR scores were used to classify stages of liver disease (from F0 to F4). Individuals could also progress to cirrhosis complications (decompensated cirrhosis (DC), hepatocellular carcinoma (HCC), liver transplant (LT), HCV-related death). We stratified the target population into two risk groups (low and high) and defined high-risk individuals to be those who engage in chemsex practices (i.e. drug use to enhance sex [19]). Individuals who were HCV free (susceptible) could become infected with a force of infection that was the product of: (i) group-specific transmission rates, and (ii) the time-dependent HCV prevalence. We assigned a relative risk of HCV infection for the high-risk group compared with the low-risk group, so that the transmission rate for the former was proportional to the latter. The flow diagrams and further model description are represented in **Supplementary Material** and **Supplementary Figure S1**.

### **Input parameters and model calibration**

Input parameters were derived from the literature, mostly from French sources. Values for the key model parameters are given in **Table 1**; the complete list of parameters is given in **Supplementary Table S1**. The value of the HCV transmission parameter was calibrated via Approximated Bayesian Computation [20,21] to reflect HCV incidence rates observed over 2014-2017 [22].

### **Strategies**

In the main analysis, we defined a total of 10 strategies based on two key outcomes: the frequency of HCV screening (12-monthly, 6-monthly, 3-monthly); and the success of risk reduction intervention (20% reduction). Two alternative scenarios were presented, depending on the target population: high-risk group (scenario A); or overall MSM living with HIV population, both low- and high-risk (scenario B). **Table 2** presents the scenarios.

As regards the risk reduction strategies, we considered a theoretical risk reduction intervention based on educational counseling to reduce HCV transmission among MSM living with HIV (as this is mostly done to prevent HIV and other sexually transmitted infections [15–17]). Since MSM living with HIV are usually followed yearly at the hospital we defined a risk reduction intervention

integrated in the HIV healthcare utilization, that is a yearly comprehensive patient-centered interactive risk reduction counseling dispensed at the time of consultation by the hospital medical staff. For simplicity, we assumed that only MSM in HIV care accessed counseling but that the risk reduction in HCV transmission risk also applied to those not in care. We assumed that the counseling sessions lasted one hour the first year and 30 minutes the subsequent years. Finally, we supposed that the 20% risk reduction goal was reached within 12 months (with linear increase in between) and was long-lasting (no subsequent increase) due to the repeated annual counseling.

### Costs

We included direct medical lifetime costs associated with HCV screening, i.e. testing (serological test, PCR test) and diagnosis (initial checkup at HCV diagnosis), and HCV disease treatment and care. We assumed that individuals susceptible for reinfection after treatment success continued to undergo HCV surveillance with PCR tests but not with additional HCV serological tests.

HCV healthcare costs according to disease stages were obtained from a study on healthcare consumption in chronic hepatitis C in France (**Table 3**) [13]. Costs of HCV treatment included antiviral treatment associated costs. Following the French treatment recommendations and recent drug prices, we have considered a unique price of €24,935 for a 12-week DAA cure, with the exception of patient with decompensated cirrhosis receiving also 12 weeks of ribavirin leading to a total cost of €25,750 [23]. Given that our strategies are assumed to result in life-years gains and that MSM living with HIV are mostly engaged in HIV care, we also included HIV healthcare costs. The yearly costs of HIV care (estimated at €17,529), which include antiretroviral treatment costs, were obtained from two previous HIV economic conducted within France [24,25].

Staff costs for counseling were estimated from the hourly rate of pay for hospital nurses (€28 per hour). Note that costs to promote HCV screening or to identify and invite individuals (particularly those at high-risk) for screening or risk counseling were not included in the analysis.

## **Health-related quality of life**

Health state utilities reflect the quality of life of HCV-infected patients in each health state on a scale from 1 (perfect health) to 0 (death). The literature is scarce regarding estimates of health-related quality of life among HIV-HCV co-infected individuals, especially when using EuroQol-5D questionnaires [26], which is recommended by the French Health Authorities. We therefore considered the HIV-HCV co-infection loss in quality of life being the sum of the loss in quality of life due to HCV and the one due to HIV.

We obtained health utility estimates for chronic hepatitis C from a cross-sectional study of HCV mono-infected individuals in France which used EuroQol-5D [27]. In addition, we used estimates from the Adelphi study [28] to obtain values for cirrhosis complications (DC, HCC, and LT). We used the health utility estimate of 0.94 among HIV infected individuals obtained from a meta-analysis [29] to assume that HIV infection reduces the quality of life by 0.06 points, in order to apply it to our HCV mono-infection utility scores (see **Table 4**).

Health utilities were left unchanged during DAA treatment. After clearing the HCV infection up to fibrosis stage F3, we assumed that the health utility score returned to that of an HIV mono-infected (i.e. 0.94). Furthermore, health utility was increased after sustained virological response (SVR) for F4, as observed in Adelphi study [28].

## **Model outcomes**

We supposed that the interventions were implemented in 2021. The cost-effectiveness was assessed among a cohort of approximately 67,950 MSM living with HIV. New entries (i.e. HIV infection) continued to occur in the model (to account for transmission between the cohort and the latter) but were not included in the economic evaluation. For each strategy, the cumulative LYs, QALYs and costs were estimated. We also estimated the number of infections and the number of reinfections after SVR.

The main outcome was the cost-effectiveness ratio (ICER) of cost (€) per QALY gained. The ICER between two strategies was defined as the additional cost of a specific strategy compared with the next

least expensive strategy, divided by its additional clinical benefit (i.e. QALY in our analysis).

Strategies were considered inefficient and excluded from ICER calculations if they resulted in higher costs but less benefit, or had a higher ICER than a more effective strategy [30]. When conducting cost-effectiveness analyses a threshold at which interventions could be regarded as “cost-effective” generally has to be set. Given that no threshold is defined by the French Health Authorities [18], we discussed our results with regard to potential thresholds (i.e. maximum willingness-to-pay (WTP) for the decision-maker) to assess whether interventions might be considered as cost-effective.

### **Sensitivity analyses**

We performed a series of one-way deterministic sensitivity analyses (DSA) to evaluate the impact of assumptions and uncertainties regarding the data. Several key input parameters were varied in order to assess the robustness of our overall conclusions in cost-effectiveness analysis: relative risk of infection for the high-risk group (to 3.90 and 8.00, i.e. 95% confidence interval), proportion of high-risk individuals (to 22% and 36%, i.e. 95% confidence interval), proportion of HCV co-infected among newly HIV-infected MSM (to 1% and 3%), cost of treatment (-10%), cost of HCV screening (-10%). Given that we might have underestimated risk reduction intervention costs as well as its efficacy, we conducted sensitivity analyses by decreasing the risk reduction level (to 15% and 10%) and the associated costs (-10%).

## **RESULTS**

### **Main analysis**

The results of the cost-effectiveness analysis are reported in **Table 5**. **Figure 1** shows the efficiency curve for the analysis on cost per QALY gained. We sorted the strategies on a scale of increasing costs.

Firstly, our simulations showed that with the reference scenario (S1, current HCV screening frequency equal to 12-monthly) the average lifetime cost would be €351,646, mainly due to HIV care costs (€349,747). It would also result in a quality-adjusted life expectancy of 18.989 QALYs. For the overall cohort of 67,950 MSM living with HIV, the total number of HCV infections from 2021 was

estimated at 3,320, among which 484 were reinfections following a previous SVR. Although being the least effective strategy, S1 was not the cheapest. Indeed, a 20% risk reduction targeted to the high-risk group combined with the current screening frequency (S5) would result in QALYs gained (18.992), prevent 737 new HCV infections compared to S1 (including 156 reinfections following a previous SVR), and decrease overall lifetime cost to €351,491 (including €349,749 due to HIV care). S5 was therefore the least expensive strategy, and cost-saving compared to S1. Compared to S5, increasing screening frequency to 6-monthly (S7) led to highest cost and a modest increase in quality-adjusted life expectancy, with an ICER of €61,489 per QALY gained. From S7, the two subsequent non-dominated strategies expanding risk reduction coverage to the low-risk group (S8), then intensifying screening every 3 months for all (S10) yielded much higher ICERs. All strategies without risk reduction (S1, S2, S3, S4) were strictly dominated, that is costlier and less effective than a previous strategy. This was also the case for strategies targeting the high-risk group for intensive screening (i.e. 3-monthly; S3 without risk reduction or S9 with risk reduction).

**Table 6** presents the incremental costs subdivided into subcategories for the four non-dominated strategies on the efficiency frontier (for the cost per QALY gained analysis). It appears that HCV screening costs (tests and diagnoses) mainly drive the overall incremental costs, except from S7 to S8 when expending risk reduction to the low-risk group mostly resulted in an increase in risk reduction costs. In addition, the very low HIV care incremental costs reflected the fact that strategies had nearly no impact on LYs.

### **Sensitivity analyses**

The detailed results of our sensitivity analyses are given in **Supplementary Tables S3 to S10**.

Crucially, our results were highly sensitive to (i) the relative risk of HCV infection for the high-risk group compared to the low risk group, and (ii) the proportion of MSM engaged in high-risk practices (**Supplementary Tables S5 and S7**). Although the non-dominated strategies (i.e. efficiency frontier) remained the same regarding cost per QALY gained results (S5, S7, S8, S10), low values for these two key parameters resulted in much higher ICERs for S7 compared with S5 (€93,304-€125,075 per QALY gained); on the contrary, it was much more cost-effective with high values (€8,465-€28,279



per QALY gained). In addition, high values of these two key parameters resulted in a different ranking of strategies regarding costs, with S5, S6, S7, S8 (and S9 in one setting) being less expensive and more effective than S1. Interestingly, S5 (risk reduction for the high-risk group) remained cost-saving compared with S1 across all sensitivity analyses, while S6 (risk reduction for all) became more expensive than S1 in situations with low values for risk behavior related parameters (relative risk, proportion at high risk, proportion of HCV coinfecting among newly HIV-infected MSM) as well as with lower levels of risk reduction (**Supplementary Table S4**). Finally, assuming lower levels of risk reduction (15% and 10%) was the only sensitivity analysis resulting in slight changes on the efficiency frontier: one more strategy (S9) in the frontier with 15% risk reduction; and S9 replaced S8 with 10% risk reduction.

## DISCUSSION

In this study, we aimed to assess the cost effectiveness of HCV screening and risk reduction strategies among MSM living with HIV in France. Two key points may be drawn from this analysis. Firstly, we showed that risk reduction interventions have a strong potential to be efficient, with a 20% risk reduction in the high-risk group being cost-saving compared with current practices. This suggests, along with the low efficiency of intensified HCV screening, that there might be a real advantage to invest in risk reduction interventions addressing high-risk sexual behaviors among MSM living with HIV. Of note, we assumed counseling sessions dispensed by the medical staff for simplicity, although peer-counseling is undoubtedly more relevant in this situation. Secondly, our analysis found that a 6-monthly screening could potentially be regarded as cost-effective compared with a 12-monthly screening, giving an ICER of €61,489 per QALY gained in our main analysis. As stated above, there is no cost-effectiveness threshold in France. We could use the GDP per capita (€33,270 in 2019 [31]) to interpret our results, as this has been occasionally made in previous analyses [32,33], based on recommendations from a WHO study group. As such, interventions that have an ICER of less than three times GDP per capita are considered cost-effective (i.e. WTP of €99,810), and those that have an ICER of less than one times GDP per capita as very cost-effective (i.e. WTP of €33,270).

Alternatively, values of £20,000 to £30,000 and \$50,000 to \$100,000 have commonly been applied in the United-Kingdom and the United States, respectively [34,35]. In our analysis, a 6-monthly screening results in an ICER of about two times the GDP. However, it won't be considered as cost-effective at a WTP of €20,000-€30,000 per QALY gained.

Surprisingly, intensified 3-monthly screening for the high-risk group (while screening the low-risk group every 6 months) was not cost-effective. We would have expected that intensive screening targeted to the high-risk group was cost-effective since they mainly drive the HCV epidemic; especially since we did not include any cost related to identify MSM engaged in high-risk practices. This suggests that the health gains offered by a 3-monthly screening intervention would not be large enough relative to the additional costs to warrant its adoption.

Overall, screening strategies only had very low impact on the number of LYs gained and, although in a lesser extent, on the number of QALYs gained. Most importantly, our results highlight that a systematic 12-monthly screening is an already very favorable strategy, with MSM living with HIV being highly engaged in care and rapidly treated when diagnosed. In addition, since chronic HCV infection can progress slowly (20-30 years to cirrhosis [36,37]), screening every 6 or 3 months does not necessarily have a strong individual benefit (i.e. on morbidity and mortality). Finally, it is important to acknowledge that our results relate to a specific epidemiological context with a decreasing HCV incidence and low prevalence (as well as with a low proportion of HCV-infected MSM in the most severe stages of the disease).

A few recently published studies used dynamic compartmental modeling to evaluate the cost-effectiveness of different HCV screening and treatment interventions among MSM living with HIV in the Netherlands [38,39], or among all MSM (both HIV-infected and HIV-uninfected) in the United-Kingdom [40]. In particular, Popping et al. evaluated the cost-effectiveness of simplified monitoring and intensified HCV testing frequency among Dutch MSM living with HIV [39]. They also found a low impact of intensified screening on QALYs gained. However, the authors showed that a simplified HCV screening strategy based on antigen tests (6-monthly, targeted to previously HCV-infected HIV-positive MSM) was cost-saving compared with current monitoring and testing strategy (based on PCR tests in case of elevated ALT or positive serological test). These results were mainly driven by the fact that antigen tests are as effective but less costly than PCR tests. Here, our added value is to simultaneously consider and evaluate the cost-effectiveness of HCV screening and risk reduction strategies, specifically providing evidence with regard to the cost-effectiveness of potential risk reduction interventions.

Our study has a number of limitations. Firstly, uncertainties persist around the parameters used in the model. In our sensitivity analyses, varying the parameters related to high-risk practices resulted in different epidemiological conditions (with higher values involving higher efficiency of our 6-monthly and risk reduction strategy due to a more important HCV epidemic dynamic, and conversely). However, risk reduction targeted to the high-risk group remained cost-saving in all analyses. Second,

our model is specific to France and therefore our results are not generalizable to all settings. The efficiency of risk reduction strategies could, however, be generalizable to many high-income settings with a similar HCV epidemic among MSM. Thirdly, we made a number of modeling simplifications. It is possible that our model design, i.e. compartmental and assuming homogeneous mixing, is not the best suited to evaluate strategies targeted to specific populations, compared to an individual-based and/or network-based model allowing to simulate a more heterogeneous population [41]. In addition, it is important to acknowledge that our risk reduction strategies are mostly theoretical, based on a simplified representation of the reality. There is, unfortunately, a paucity of data regarding risk reduction interventions aimed to reduce HCV transmission among MSM engaged in high-risk practices. Nevertheless, our aim was to provide valuable information whether such strategies could be cost-effective. Crucially, the seemingly high efficiency of risk reduction interventions but with imperfect evidence on related costs and efficacy could justify to invest resources in acquiring additional information to reduce that uncertainty. Finally, we cannot entirely rule out that current practices rather tend to a 6-monthly HCV screening among MSM living with HIV in France. But in any case, our results suggest that it might possibly be an optimal screening frequency.

In conclusion, risk reduction was a critical intervention in our analysis, indicating that sexual healthcare professionals need to address chemsex and other high-risk practices during consultations involving MSM living with HIV. Then, depending on policymakers' WTP, a 6-monthly screening of all MSM might be considered as cost-effective, in combination with risk reduction.

**Table 1.** Key model parameter values

Parameter	Value	Reference	Details
HCV prevalence (RNA positive) among MSM living with HIV in 2014	3.62%	[FHDH, 15]	
Primary HCV incidence among MSM living with HIV in care	2014: 0.98/100 py 2015: 0.82/100 py 2016: 0.67/100 py 2017: 0.45/100 py	[22]	Estimated from the FHDH hospital-based cohort
Yearly number of new HIV infections among MSM (model entry)	2014: 2,726 2015: 2,634 2016: 2,577 2017: 2,587 2018: 2,501	Supervie (personal communication)	Assumption after 2018: linear extrapolation of the 2014-2018 decreasing trend
Proportion of HCV coinfecting among newly HIV-infected MSM	2%	-	Based on surveillance data from Santé publique France [43]
Time from HIV infection to HIV diagnosis	2.7 years	[44,45]	Assumption: same time interval was used for HIV-HCV coinfection as for HIV infection
Time from HIV diagnosis to entry into HIV care	10 days	Supervie (personal communication)	Assumption: same time interval was used for HIV-HCV coinfection as for HIV infection
Time from entry into HCV care to HCV treatment	1 month	-	Value from 2019, based on [10]; see <b>Supplementary Table S2</b> for values from 2014)
Efficacy of HCV treatment with DAAs	95%		Rounded from [46]
Proportion of MSM in the high-risk group (chemsex practices)	28%	PREVAGAY 2015	
Relative risk of HCV infection for the high-risk group compared to the low-risk group (no chemsex practices)	5.60	PREVAGAY 2015	

**Table 2.** Description of the 10 strategies simulated

<b>Strategy</b>	<b>HCV screening frequency</b>	<b>Risk reduction</b>	<b>Remark</b>
<b>S1</b>	12-monthly	-	Reference strategy. Current HCV screening practices
<b>S2</b>	6-monthly	-	Current HCV screening recommendations [23]
<b>S3</b>	6-monthly (low-risk) 3-monthly (high-risk)	-	Intensive screening (every 3 months) in the high-risk population (i.e. chemsex practices)
<b>S4</b>	3-monthly	-	Intensive screening (every 3 months) for all
<b>S5</b>	12-monthly	20% (high-risk)	Scenario A (20% reduction among MSM living with HIV engaged in high-risk practices)
<b>S6</b>	12-monthly	20% (all)	Scenario B (20% risk reduction among all MSM living with HIV)
<b>S7</b>	6-monthly	20% (high-risk)	Scenario A (20% reduction among MSM living with HIV engaged in high-risk practices)
<b>S8</b>	6-monthly	20% (all)	Scenario B (20% risk reduction among all MSM living with HIV)
<b>S9</b>	6-monthly (low-risk) 3-monthly (high-risk)	20% (high-risk)	Scenario A (20% reduction among MSM living with HIV engaged in high-risk practices)
<b>S10</b>	3-monthly	20% (all)	Scenario B (20% risk reduction among all MSM living with HIV)

**Table 3.** Annual mean costs attributable to chronic hepatitis C: ambulatory costs (never treated and after HCV treatment failure) and hospitalization costs (no death and in-hospital death) [13]

Liver disease stage	Ambulatory costs, mean €		Hospitalization costs, mean €	
	Never-treated	After treatment failure	No death	In-hospital death
Fibrosis F0 to F2	78	59	367	586
Fibrosis F3	142	96	367	586
Compensated cirrhosis (F4)	253	79	1,853	10,055
Decompensated cirrhosis				
First year	107	107	10,702	14,455
Following years	107	107	18,092	21,576
HCC	107	107	15,073	21,524
Liver transplant				
First year	0	0	63,642	92,806
Following years	0	0	7,009	16,480

**Notes:** Costs are in 2020 euros. HCC, Hepatocellular carcinoma.

**Table 4.** Health-related utilities

	Value	References
<b>Health-related utilities HIV mono-infected individuals</b>	0.94	[29]
<b>Health-related utilities in HIV-infected chronic hepatitis C patients*</b>		
Fibrosis F0 to F1	0.77	[27,29]
Fibrosis F2	0.76	[27,29]
Fibrosis F3 to F4	0.70	[27,29]
Decompensated cirrhosis / Hepatocellular carcinoma	0.54	[27,29]
Liver transplant	0.76	[27,29]
<b>Health-related utilities in patients after sustained virological response*</b>		
Sustained virological response from F0-F3	0.94	Assumption: health utility score returned to that of an HIV mono-infected
Sustained virological response from F4	0.79	[28,29]

**Notes:** \*Quality of life value in HIV-infected chronic hepatitis C patients was obtained by subtracting 0.06 points to the estimated value for HCV mono-infected patients (for example, the health-related utility in fibrosis stage F2 corresponded to  $0.82-0.06=0.76$ ).



**Table 5.** Cost-effectiveness analysis of the different strategies

Strategy	Lifetime costs (€)	Life expectancy (LYs)	Quality-adjusted life expectancy (QALYs)	Number of infection (reinfection after SVR)	ICER (€/LY)	ICER (€/QALY)
<b>S5</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,491	20.240475	18.992077	2,583 (328)	-	-
<b>S6</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (all)	351,605	20.240535	18.993202	2,284 (303)	1,905,190	ED
<b>S1</b> = 12-monthly screening	351,646	20.240334	18.989337	3,320 (484)	SD	SD
<b>S7</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,712	20.240551	18.995670	2,185 (271)	ED	61,489
<b>S2</b> = 6-monthly screening	351,807	20.240444	18.994173	2,701 (378)	SD	SD
<b>S8</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (all)	351,847	20.240598	18.996315	1,966 (256)	3,811,971	208,631
<b>S9</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk) ; risk reduction (high-risk)	351,924	20.240563	18.996225	2,120 (262)	SD	SD
<b>S3</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk)	352,013	20.240462	18.994940	2,597 (362)	SD	SD
<b>S4</b> = 3-monthly screening	352,406	20.240470	18.995284	2,550 (354)	SD	SD
<b>S10</b> = 3-monthly screening ; risk reduction (all)	352,456	20.240613	18.997073	1,882 (244)	40,821,199	804,022

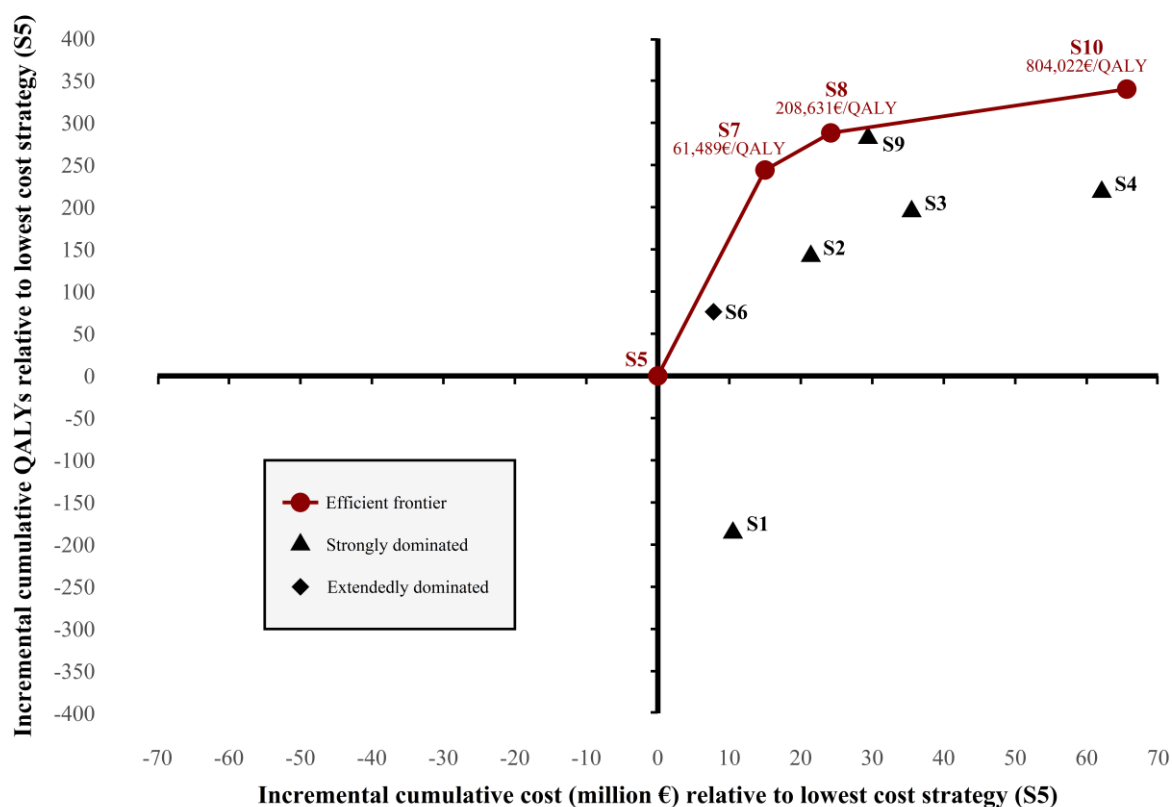
**Notes:** The scenarios were sorted by increasing costs. Incremental costs, incremental QALYs and ICER were all compared to the previous relevant scenario (i.e. not dominated). SD, strongly dominated; ED, extendedly dominated; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life year; SVR, sustained virological response. Strongly dominated = more expensive and less effective. Extendedly dominated = at least one more expensive scenario is more cost-effective.

**Table 6.** Incremental lifetime costs, overall and subdivided by subgroups, for the main strategies in the efficiency frontier (in cost/QALY analysis)

<b>Strategy</b>	<b>Overall incremental lifetime costs (€)</b>	<b>HIV care incremental lifetime costs (€)</b>	<b>HCV screening incremental lifetime costs (€)</b>	<b>HCV treatment incremental lifetime costs (€)</b>	<b>HCV care incremental lifetime costs (€)</b>	<b>Risk reduction incremental lifetime costs (€)</b>
<b>S5</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	-	-	-	-	-	-
<b>S7</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	221	1	312	-89	-3	0
<b>S8</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (all)	135	1	-4	-71	-2	210
<b>S10</b> = 3-monthly screening ; risk reduction (all)	610	0	625	-15	-1	0

**Notes:** The scenarios were sorted by increasing costs. Incremental costs were calculated compared to the previous relevant strategy.

**Figure 1.** Efficiency curve



**Notes:** Multiple strategy cost-effectiveness analysis was considered on the incremental cost-effectiveness plane with a fixed comparator (less costly strategy, that is S5 = 12-monthly screening and 20% risk reduction for the high-risk group). The graph plots the incremental discounted QALYs (y - axis) and incremental discounted lifetime costs (x -axis) for each combined screening and risk reduction strategy. The solid line represents the cost-effectiveness frontier, i.e. strategies that are potentially economically efficient depending on one's willingness-to-pay per QALY gained. For convenience in reading the figure, we represented the cumulative QALYs and costs (in millions €) for a cohort of 67,950 MSM, instead of lifetime costs and quality-adjusted life expectancy.

## REFERENCES

- 1 Hagan H, Jordan AE, Neurer J, *et al.* Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men: *AIDS* 2015;29:2335–45.  
doi:10.1097/QAD.0000000000000834
- 2 van der Helm JJ, Prins M, del Amo J, *et al.* The hepatitis C epidemic among HIV-positive MSM: incidence estimates from 1990 to 2007: *AIDS* 2011;25:1083–91.  
doi:10.1097/QAD.0b013e3283471cce
- 3 van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, *et al.* Evidence of a Large, International Network of HCV Transmission in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men. *Gastroenterology* 2009;136:1609–17. doi:10.1053/j.gastro.2009.02.006
- 4 Larsen C, Chaix M-L, Le Strat Y, *et al.* Gaining greater insight into HCV emergence in HIV-infected men who have sex with men: the HEPAIG Study. *PLoS One* 2011;6:e29322.  
doi:10.1371/journal.pone.0029322
- 5 Vanhommerig JW, Lambers FAE, Schinkel J, *et al.* Risk Factors for Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men: A Case-Control Study. *Open Forum Infectious Diseases* 2015;2. doi:10.1093/ofid/ofv115
- 6 Danta M, Brown D, Bhagani S, *et al.* Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS* 2007;21:983–91.  
doi:10.1097/QAD.0b013e3281053a0c
- 7 Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, *et al.* Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic: *AIDS* 2009;23:F1–7.  
doi:10.1097/QAD.0b013e32832e5631
- 8 World Health Organization. Global Health Sector Strategy On Viral Hepatitis 2016-2021, Towards Ending Viral Hepatitis. *Geneva, Switzerland: World Health Organization* 2016.
- 9 Lazarus JV, Wiktor S, Colombo M, *et al.* Micro-elimination - A path to global elimination of hepatitis C. *J Hepatol* 2017;67:665–6. doi:10.1016/j.jhep.2017.06.033
- 10 Pol S, Fouad F, Lemaitre M, *et al.* Impact of extending DAA availability in France: a five-year overview (2015-2019) of data from French administrative healthcare databases (SNDS). *Paris Hepatology Conference (PHC) 2021*;Paris, France.
- 11 Castry M, Cousien A, Supervie V, *et al.* Impact of test-and-treat and risk reduction strategies on HCV transmission among MSM living with HIV in France: a modelling approach. *Gut* Published Online First: 27 October 2020. doi:10.1136/gutjnl-2020-321744
- 12 Deuffic-Burban S, Boursier J, Leroy V, *et al.* Are targeted treatment recommendations in chronic hepatitis C tailored to diagnostic methods of fibrosis? *J Hepatol* 2017;66:304–12.  
doi:10.1016/j.jhep.2016.10.006
- 13 Schwarzingner M, Deuffic-Burban S, Mallet V, *et al.* Lifetime costs attributable to chronic hepatitis C from the French healthcare perspective (ANRS N°12188). *Journal of Hepatology* 2013;58:S21–2. doi:10.1016/S0168-8278(13)60051-3
- 14 Martin NK, Boerekamps A, Hill AM, *et al.* Is hepatitis C virus elimination possible among people living with HIV and what will it take to achieve it? *J Int AIDS Soc* 2018;21 Suppl 2:e25062.  
doi:10.1002/jia2.25062

- 15 Johnson WD, Diaz RM, Flanders WD, *et al.* Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;:CD001230. doi:10.1002/14651858.CD001230.pub2
- 16 Berg R. The effectiveness of behavioural and psychosocial HIV/STI prevention interventions for MSM in Europe: A systematic review. *Euro Surveill* 2009;14. doi:10.2807/ese.14.48.19430-en
- 17 Henderson JT, Henninger M, Bean SI, *et al.* *Behavioral Counseling Interventions to Prevent Sexually Transmitted Infections: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Rockville (MD): : Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562383/> (accessed 22 Apr 2021).
- 18 Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Published Online First: 2020.[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide\\_methodologique\\_evaluation\\_economique\\_has\\_2020\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide_methodologique_evaluation_economique_has_2020_vf.pdf)
- 19 Bourne A, Reid D, Hickson F, *et al.* Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: findings from a qualitative study. *Sex Transm Infect* 2015;91:564–8. doi:10.1136/sextrans-2015-052052
- 20 Csilléry K, François O, Blum M. ABC: an R package for Approximate Bayesian computation (ABC). *Methods in Ecology and Evolution* 2011;3. doi:10.1111/j.2041-210X.2011.00179.x
- 21 Marin J-M, Pudlo P, Robert CP, *et al.* Approximate Bayesian computational methods. *Stat Comput* 2012;22:1167–80. doi:10.1007/s11222-011-9288-2
- 22 Castry M, Cousien A, Bellet J, *et al.* Hepatitis C virus incidence among men who have sex with men living with HIV in France: results from the French Hospital Database on HIV (ANRS CO4-FHDH) cohort study, 2014-2017. *Eurosurveillance*; Accepted for publication.
- 23 AFEF. Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France. Published Online First: 2018.<https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf>
- 24 Papot E, Landman R, Louni F, *et al.* Budget impact of antiretroviral therapy in a French clinic cohort. *AIDS* 2017;31:1271–9. doi:10.1097/QAD.0000000000001467
- 25 Sloan CE, Champenois K, Choisy P, *et al.* Newer drugs and earlier treatment: impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults. *AIDS* 2012;26:45–56. doi:10.1097/QAD.0b013e32834dce6e
- 26 Saeed YA, Phoon A, Bielecki JM, *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Health Utilities in Patients With Chronic Hepatitis C. *Value Health* 2020;23:127–37. doi:10.1016/j.jval.2019.07.005
- 27 Cossais S, Schwarzingler M, Pol S, *et al.* Quality of life in patients with chronic hepatitis C infection: Severe comorbidities and disease perception matter more than liver-disease stage. *PLoS One* 2019;14:e0215596. doi:10.1371/journal.pone.0215596
- 28 Pol S, Chevalier J, Branchoux S, *et al.* P0747 : Health related quality of life and utility values in chronic hepatitis C patients: A cross-sectional study in France, the Uk and Germany. *Journal of Hepatology* 2015;62:S606. doi:10.1016/S0168-8278(15)30950-8
- 29 Tengs TO, Lin TH. A meta-analysis of utility estimates for HIV/AIDS. *Med Decis Making* 2002;22:475–81. doi:10.1177/0272989X02238300

- 30 Drummond MF. Cost-effectiveness in health and medicine - Gold,MR, Siegel,JE, Russell,LB, Weinstein,MC. *Health Economics* 1997;6:545–6.
- 31 Eurostat. Real GDP per capita. Published Online First: 2019.[https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg\\_08\\_10/default/table?lang=fr](https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table?lang=fr)
- 32 Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, *et al.* Effectiveness and cost-effectiveness of interventions targeting harm reduction and chronic hepatitis C cascade of care in people who inject drugs: The case of France. *J Viral Hepat* 2018;25:1197–207. doi:10.1111/jvh.12919
- 33 Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, *et al.* Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol* 2018;69:785–92. doi:10.1016/j.jhep.2018.05.027
- 34 Claxton K, Martin S, Soares M, *et al.* Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol Assess* 2015;19:1–503, v–vi. doi:10.3310/hta19140
- 35 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. doi:10.1056/NEJMp1405158
- 36 Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, *et al.* Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418–31. doi:10.1002/hep.22375
- 37 Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, *et al.* Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008;22:1979–91. doi:10.1097/QAD.0b013e32830e6d51
- 38 Popping S, Hulleger SJ, Boerekamps A, *et al.* Early treatment of acute hepatitis C infection is cost-effective in HIV-infected men-who-have-sex-with-men. *PLoS One* 2019;14:e0210179. doi:10.1371/journal.pone.0210179
- 39 Popping S, Nichols B, Rijnders B, *et al.* Targeted HCV core antigen monitoring among HIV-positive men who have sex with men is cost-saving. *J Virus Erad* 2019;5:179–90.
- 40 Macgregor L, Ward Z, Martin NK, *et al.* The cost-effectiveness of case-finding strategies for achieving hepatitis C elimination among men who have sex with men in the UK. *J Viral Hepat* Published Online First: 24 March 2021. doi:10.1111/jvh.13503
- 41 Scott N, Stoové M, Wilson DP, *et al.* Eliminating hepatitis C virus as a public health threat among HIV-positive men who have sex with men: a multi-modelling approach to understand differences in sexual risk behaviour. *J Int AIDS Soc* 2018;21. doi:10.1002/jia2.25059
- 42 Amele S, Peters L, Sluzhynska M, *et al.* Establishing a hepatitis C continuum of care among HIV/hepatitis C virus-coinfected individuals in EuroSIDA. *HIV Med* 2019;20:264–73. doi:10.1111/hiv.12711
- 43 Santé publique France. Bulletin de santé publique VIH/sida. DÉCOUVERTES DE SÉROPOSITIVITÉ VIH ET DIAGNOSTICS DE SIDA - FRANCE, 2018. Published Online First: 2019.<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-sida.-octobre-2019> (accessed 7 May 2020).
- 44 Supervie V, Marty L, Lacombe J-M, *et al.* Looking Beyond the Cascade of HIV Care to End the AIDS Epidemic: Estimation of the Time Interval From HIV Infection to Viral Suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:348–55. doi:10.1097/QAI.0000000000001120

- 45 Marty L, Cazein F, Panjo H, *et al.* Revealing geographical and population heterogeneity in HIV incidence, undiagnosed HIV prevalence and time to diagnosis to improve prevention and care: estimates for France. *J Int AIDS Soc* 2018;21:e25100. doi:10.1002/jia2.25100
- 46 Piroth L, Wittkop L, Lacombe K, *et al.* Efficacy and safety of direct-acting antiviral regimens in HIV/HCV-co-infected patients - French ANRS CO13 HEPAVIH cohort. *J Hepatol* 2017;67:23–31. doi:10.1016/j.jhep.2017.02.012

Supplementary Information

The cost-effectiveness of HCV test-and-treat and risk reduction  
strategies among MSM living with HIV in France

Mathieu Castry<sup>1</sup>, Anthony Cousien<sup>1</sup>, Virginie Supervie<sup>2</sup>, Annie Velter<sup>3</sup>, Jade Ghosn<sup>1,4</sup>, A.  
David Paltiel<sup>5</sup>, Yazdan Yazdanpanah<sup>1,4</sup>, Sylvie Deuffic-Burban<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université de Paris, Inserm, IAME, F-75006 Paris, France

<sup>2</sup>Sorbonne Université, Inserm, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, Paris, France

<sup>3</sup>Santé Publique France, Saint-Maurice, France

<sup>4</sup>Service de maladies Infectieuses et tropicales, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France

<sup>5</sup>Yale School of Public Health, New Haven CT, USA



## S1. Model structure

A deterministic, discrete-time, compartmental model describing the hepatitis C epidemic among men who have sex with men (MSM) was developed using R programming language [1]. The complete flow diagram of the model structure is presented in **Figure S1**.

### S1.1 Risk stratification

We stratified the population of MSM living with HIV into two risk groups (low and high) to account for heterogeneity in sexual and drug-related behaviors and risk of acquiring HCV, using chemsex practices as a proxy. We used the subscript  $r \in \{l, h\}$  (l stands for low-risk and h stands for high-risk) to denote these two populations. It should be noted that we assumed no transition between risk groups, so that the proportion of high-risk MSM remained stable throughout the simulation.

### S1.2 HCV infection, HCV and HIV cascades of care

The flow diagram describing the HCV transmission model is shown in **Figure S1.A**. Each new individual entered the model as a newly HIV-infected and undiagnosed MSM, either HCV uninfected (ND\_X) or already HCV coinfecting (ND\_ND). Entry in the model was the yearly number of new HIV infections ( $\pi$ ), i.e. HIV incidence among MSM in France. We assumed that a proportion entered in the model with HCV coinfection ( $\pi'$ ). Those who were HCV uninfected (ND\_X) could become acutely infected with a force of infection which depended on their sexual risk behaviour ( $\lambda_r$ ) and became undiagnosed for both infections (ND\_ND). Otherwise, if not HCV-infected, they could become diagnosed for their HIV infection at a rate  $\tau_a$ . Once diagnosed for HIV they could be acutely infected with HCV (D\_ND) with the same force of infection  $\lambda_r$ . If not, they could be enrolled in care (LC\_X) at a rate  $\phi_a$ . Once linked to care they also had a risk to become HCV infected (LC\_ND). Moreover, we hypothesized that HIV-diagnosed but HCV-undiagnosed individuals (D\_ND) entered in HIV care first (LC\_ND), before entering in HCV care (LC\_LC) at a rate  $\phi_b$ . More importantly,  $\phi_b$  was the parameter used for screening strategies (we considered HCV screening as a proxy for entry into HCV care among MSM already in HIV care).

Those undiagnosed for both infections (ND\_ND) could be diagnosed for HIV and HCV at a rate  $\tau_b$ , the underlying assumption being that if a coinfecting MSM was diagnosed for one infection (either HIV or HCV) then he was necessarily diagnosed for the other one (i.e. with a HIV-HCV screening). They could subsequently enter in care for both infections (LC\_LC) at a rate  $\phi_c$ , and be treated at a rate  $\alpha$ . Treatment had a fixed duration  $T_t$  and could lead to sustained virological response (SVR) with a probability  $p_{SVR}$ . Those who achieved SVR between acute infection and fibrosis stage F3 cleared the virus and became susceptible to re-infection; i.e. they returned to the susceptible state (LC\_X) and could be re-infected in the same manner as MSM who had never been infected with HCV. Specifically, we have divided the following compartments to distinguish reinfections from primary infections: D\_X, LC\_X, D\_ND, D\_D, LC\_ND and LC\_LC. If they achieved SVR from fibrosis stage F4 we assumed they could progress to DC and HCC (LC\_ST), although at reduced risk compared with those who did not achieve SVR (LC\_FT). We assumed MSM could not escape this state (LC\_FT), given that we did not include the possibility of retreatment for non-responders. However, a MSM could be treated again in the case of re-infection after SVR. Once linked to care, individuals could be lost to follow-up at rate  $\phi$  and came back in a diagnosed, non-linked to care state.

### S1.3 Hepatitis C disease progression model

The model also tracked the HCV disease progression, as displayed in **Figure S1.B**. We used the subscript  $h$  to distinguish the stages of the disease. The first part of the model describes the acute infection phase. During that period a proportion ( $p_{sc}$ ) of individuals spontaneously cleared their acute infection after a duration of time ( $T_a$ ) and returned to a susceptible compartment. Those who did not spontaneously clear their acute infection ( $1 - p_{sc}$ ) for the duration of the acute infection progressed to chronic infection. Then the model described the fibrosis progression. METAVIR scores are used to classify stages of liver disease: from F0 (no fibrosis) to F4 (compensated cirrhosis). Chronically infected individuals at fibrosis stage F4 could then progress to decompensated cirrhosis (DC) or develop hepatocellular carcinoma (HCC). Individuals in DC stage could also develop HCC. Patients in liver decompensation or HCC could be considered for liver transplantation (LT). Finally, a specific HCV-related risk of mortality was applied to the most severe stages of chronic hepatitis C (DC, HCC, or LT).

## S2. Parameters estimations and model calibration

**Table S1** summarizes the values for the parameters used in the model and the assumptions we made. The details for initial distribution of the population and input parameters are described in Castry et al. [2].

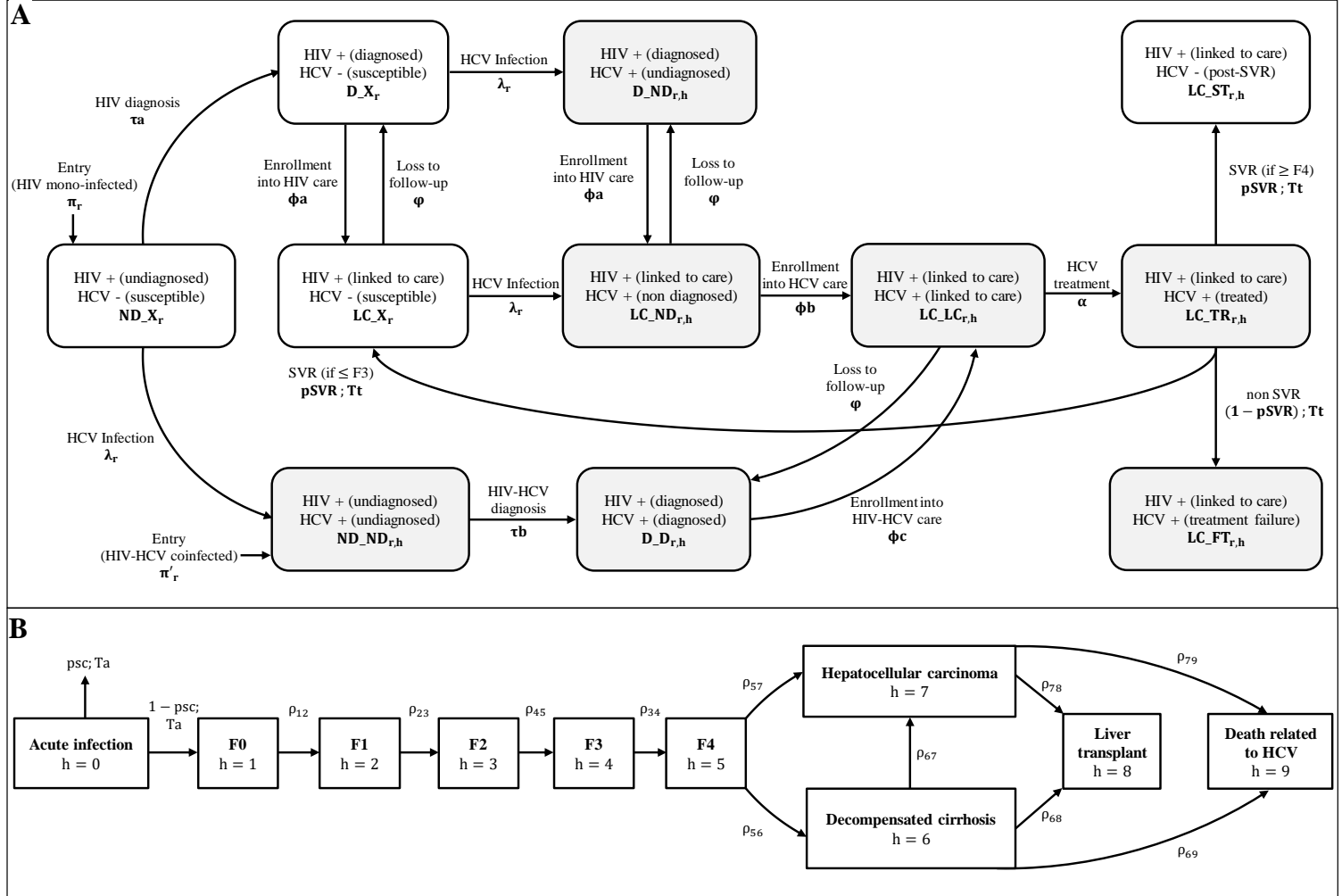
Susceptible individuals could become infected with a force of infection  $\lambda_r$ . We assumed homogeneous mixing, i.e. no mixing preferences. The force of infection is therefore represented by the following equation:  $\lambda_r = \beta_r \times I/N$ , where  $\beta_r$  represents the transmission rate for the risk group  $r$ ,  $I$  the number of infectious individuals and  $N$  the total number of individuals in the population. We assumed that the force of infection was the same for HIV undiagnosed, HIV diagnosed or HIV linked to care MSM, as well as for primary and reinfections.

We assigned a relative risk of HCV infection for the high-risk group ( $RR_h$ ) compared with the low-risk group. Thus, if  $\beta_l$  ( $\beta_h$ ) denotes the transmission rate for the low-risk (high-risk) group then  $\beta_h = \beta_l \times (RR_h)$ . Thus, we only needed to estimate the transmission parameter for the low-risk group ( $\beta_l$ ). For this purpose, we used Approximate Bayesian Computation (ABC), a Bayesian method used to infer some parameters of a model without likelihood estimation [3]. We used the package “abc” [4] of the statistical software R.

Briefly, the main idea of ABC is to repeatedly sample a parameter value,  $\theta_i$ , from its prior distribution to simulate a dataset,  $y_i$ , for  $i = 1, \dots, n$  where  $n$  is the number of simulations. Then, we compute the value of a summary statistic  $s_i$  and compare it to the value of the summary statistic obtained from the actual data,  $s_{obs}$ , using a distance measure  $d$ . If the distance between  $s_{obs}$  and  $s_i$  is less than  $d$ , the parameter value  $\theta_i$  is accepted. A threshold for  $d$  is usually obtained by providing the tolerance rate  $\omega$ , defined as the proportion of accepted simulations. In our case, the parameter of interest was  $\beta_l$  (transmission parameter for the low-risk group) and the informative summary statistic used to infer its value was the primary HCV incidence between 2014 and 2017 [5]. We performed 500,000 simulations and the tolerance threshold  $\omega$  was set at 0.1. The prior law distribution was  $\beta_l \sim U[0 ; 0.02]$  where  $U[a; b]$  is a uniform law on  $[a; b]$ . We found the following results:  $\beta_l = 0.0120$  [95% CI: 0.0111 – 0.0129].

### S3. Supplementary figures and tables

**Figure S1. Flow diagrams of the HCV transmission and progression model.**



**Notes:** (A) HCV infection and HCV and HIV cascades of care. Each compartment was stratified into two risk groups (subscript  $r$ ). White compartments were HCV susceptible (i.e. HCV free). Gray compartments represented HCV-infected MSM; these compartments were also stratified according to hepatitis C disease progression. (subscript  $h$ ) (B) Hepatitis C disease progression model. After acute infection, METAVIR scores were used to classify stages of liver disease: F0 = no fibrosis; F1 = portal fibrosis without septa; F2 = portal fibrosis with septa; F3 = numerous septa without cirrhosis; F4 = cirrhosis. The second part of the model described cirrhosis complications: decompensated cirrhosis, hepatocellular carcinoma, liver transplantation. Those complications led to death related to HCV infection. **Abbreviations:** HIV+, living with HIV; HCV-, HCV uninfected; HCV+, HCV-infected; ND\_X, HIV undiagnosed and HCV uninfected; D\_X, HIV-diagnosed and HCV uninfected; LC\_X, linked to HIV care and HCV uninfected; ND\_ND, undiagnosed for both infections; D\_D, diagnosed for both infections; D\_ND, HIV-diagnosed and HCV undiagnosed; LC\_ND, linked to HIV care and HCV undiagnosed; LC\_LC, linked to care for both infections; LC\_TR, linked to HIV care and under HCV treatment; LC\_FT, linked to HIV care and HCV post treatment failure; LC\_ST, linked to HIV care and post SVR (for stages F4, decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma).

**Table S1. Model parameters values**

Parameter	Value	References/Details
Initial population size (2014)	53,200	[6]
Initial distribution across the HIV cascade of care (2014)		
MSM living with HIV, undiagnosed	9,200 (17%)	[6]
MSM living with HIV, diagnosed (not in care)	2,700 (5%)	
MSM living with HIV, in care	41,30 (78%)	
Initial prevalence of chronic active infection (HCV RNA+)		
Overall prevalence among MSM living with HIV	3.62%	Data from the ANRS CO4-FHDH cohort and the PREVAGAY 2015 study; additional use of published data regarding the proportion of HCV RNA positive among anti-HCV positive [7]
Prevalence among MSM living with HIV, in care	4.00%	Among this population (in HIV-care) we estimated the prevalence at 0.55% in the low-risk group and 12.86% in the high-risk group
Prevalence among MSM living with HIV, not in care	2.31%	Among this population (not in HIV-care) we estimated the prevalence at 0.32% in the low-risk group and 7.42% in the high-risk group
Initial distribution across the HCV cascade of care (2014)		
Distribution among HIV-diagnosed, non-linked to care MSM, between HCV undiagnosed (D_ND) and HCV-diagnosed (D_D)	50%	Assumption (% for D_ND)
Distribution among MSM in HIV-care, between HCV undiagnosed (LC_ND) and HCV-care (LC_LC)	50%	Assumption (% for LC_ND)
Initial distribution in the natural history model (2014)		
Acute hepatitis C	0%	Assumption
F0	30%	
F1	25%	
F2	25%	
F3	10%	
F4	10%	
Decompensated cirrhosis	0%	
Hepatocellular carcinoma	0%	
Liver transplantation	0%	
Parameters for HCV transmission		
Monthly HCV transmission rate for the low-risk group ( $\beta_l$ )	0.0120	Model calibrated to primary HCV incidence among MSM living with HIV over 2014-2017, from the ANRS CO4-FHDH cohort
Proportion of individuals in the high-risk group (chemsex practices)	28%	PREVAGAY 2015
Relative risk of HCV infection for the high-risk group compared with the low-risk group	5.60	PREVAGAY 2015

Parameter	Value	References/Details
<b>Entry</b>		
Yearly number of new HIV infections among MSM ( $\pi$ ) (model entry)	2014: 2,726 2015: 2,634 2016: 2,577 2017: 2,587 2018: 2,501	2014-2018 estimates were obtained from surveillance data on newly diagnosed HIV cases and back-calculation modelling. After 2018, linear extrapolation of the 2014-2018 decreasing trend.
Proportion of HCV coinfecting among newly HIV-infected MSM ( $\pi'$ )	2%	Based on surveillance data from Santé publique France [8]
<b>Background mortality</b>		
General mortality rate		Depends on age the mean age in the population, starting at 40 years old in 2014, then increasing by one every year. Mortality rates based on Human Mortality Database [9]
Excess mortality rate due to HIV infection	0.0061 y <sup>-1</sup>	Excess mortality rate due to HIV infection in the CASCADE cohort, period 2006-2008 [10]
<b>Parameters for HIV and HCV cascade of care</b>		
Time from HIV infection to HIV diagnosis ( $\tau_a$ )	2.7 years	[6,11] Estimated from surveillance data on newly diagnosed HIV cases and back-calculation modelling. Assumption: same time interval was used for the time from HIV-HCV coinfection to HIV and HCV diagnosis ( $\tau_b$ )
Time from HIV diagnosis to entry into HIV care ( $\phi_a$ )	10 days	Supervie (personal communication). Estimated from the FHDH hospital-based cohort for 2014-2016. Assumption: same time interval was used for the time from HIV and HCV diagnosis to entry into care for both infections ( $\phi_c$ )
Time from HCV infection to HCV diagnosis, for MSM in HIV care ( $\phi_b$ )	1 year	Assumption based on the estimate of HCV screening frequency among MSM living with HIV enrolled in the FHDH hospital-based cohort [5]
Time from entry into HCV care to HCV treatment ( $\alpha$ )	1 month	Rapid treatment initiation (from 2019)
Loss to follow-up rate ( $\varphi$ )	0.015 y <sup>-1</sup>	Assumption (expert opinion)
<b>Parameters for HCV treatment</b>		
Duration of treatment for acute infection	8 weeks	[12]
Duration of treatment for chronic infection	12 weeks	[12]
Efficacy of HCV treatment with DAAs (Psvr)	95%	SVR rate with DAAs mainly at 95%, rounded from [13] (93.5% observed among patients living with HIV, 93.8% among those without cirrhosis). Depends on the period and the disease stage (see Table S2)
<b>Parameters for HCV disease progression</b>		
Duration of acute hepatitis C infection until spontaneous clearance (Ta)	6 months	[14]
Probability of spontaneous clearance during acute infection (psc)	15%	

Parameter	Value	References/Details
Transition probability F0 → F1 ( $\rho_{12}$ )	0.122 y <sup>-1</sup>	[15]
Transition probability F1 → F2 ( $\rho_{23}$ )	0.115 y <sup>-1</sup>	
Transition probability F2 → F3 ( $\rho_{34}$ )	0.124 y <sup>-1</sup>	
Transition probability F3 → F4 ( $\rho_{45}$ )	0.115 y <sup>-1</sup>	
Transition rate F4 → DC ( $\rho_{56}$ )	0.0339 y <sup>-1</sup>	Inferred from [16]: liver decompensation 5-year cumulative incidence (from compensated cirrhosis = 15.6%)
Transition rate F4 → HCC ( $\rho_{57}$ )	0.0283 y <sup>-1</sup>	Inferred from [16]: HCC 5-year cumulative incidence (from compensated cirrhosis = 13.2%)
Transition rate DC → HCC ( $\rho_{67}$ )	0.0283 y <sup>-1</sup>	Assumption: same as for transition rate from F4 to HCC
Transition probability DC → LT ( $\rho_{68}$ )	0.120	[17,18]
Transition probability HCC → LT ( $\rho_{78}$ )	0.170	[17,18]
Transition rate DC → HCV-related death ( $\rho_{69}$ )	0.306 y <sup>-1</sup>	[19,20]
Transition rate HCC → HCV-related death ( $\rho_{79}$ )	0.433 y <sup>-1</sup>	[19,20]
Transition probability LT → HCV-related death ( $\rho_{89}$ )	0.041	[21]
Decreased progression to DC hazard ratio for HCV infection (with cirrhosis) due to SVR	0.51	Hazard ratios from [22]
Decreased progression to HCC hazard ratio for HCV infection due to SVR	0.44	
Decreased liver-related mortality hazard ratio for HCV infection due to SVR	0.21	

**Abbreviations:** DC, Decompensated cirrhosis; HCC, Hepatocellular carcinoma; LT, Liver transplant; SVR, Sustained virological response; y<sup>-1</sup>, per year.

**Table S2. Hypotheses for HCV treatment uptake evolution among MSM living with HIV in France from 2014 to 2019**

Period	Disease state	Eligibility to treatment	SVR rate (pSVR)	Time from entry into HCV care to treatment initiation ( $\alpha$ )
2014-2015	Acute infection	Yes	85%	3 months
	F0-F2	Yes	95%	1 year
	F3	Yes	95%	6 months
	F4	Yes	90%	6 months
	DC	No	-	-
	HCC	No	-	-
2016-2017	Acute infection	Yes	95%	3 months
	F0-F2	Yes	95%	6 months
	F3	Yes	95%	6 months
	F4	Yes	95%	3 months
	DC	Yes	85%	3 months
	HCC	No	-	-
2018	Acute infection	Yes	95%	1 month
	F0-F2	Yes	95%	3 months
	F3	Yes	95%	3 months
	F4	Yes	95%	3 months
	DC	Yes	85%	3 months
	HCC	No	-	-
2019	Acute infection	Yes	95%	1 month
	F0-F2	Yes	95%	1 month
	F3	Yes	95%	1 month
	F4	Yes	95%	1 month
	DC	Yes	85%	1 month
	HCC	No	-	-

**Notes:** Values from 2019 were kept unchanged thereafter. **Abbreviations:** DC, Decompensated cirrhosis; HCC, Hepatocellular carcinoma; SVR, Sustained viral response.



**Table S3. Sensitivity analysis decreasing the discount rate to 0% (undiscounted)**

<b>Strategy</b>	<b>Lifetime costs (€)</b>	<b>Life expectancy (LYs)</b>	<b>Quality-adjusted life expectancy (QALYs)</b>	<b>Number of infection (reinfection after SVR)</b>	<b>ICER (€/LY)</b>	<b>ICER (€/QALY)</b>
<b>S5</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	523,774	30.057129	28.203616	3,720 (494)	-	-
<b>S6</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (all)	523,935	30.057253	28.205504	3,268 (452)	1,294,860	ED
<b>S1</b> = 12-monthly screening	524,023	30.056838	28.198982	4,851 (748)	SD	SD
<b>S7</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	524,091	30.057285	28.209115	3,124 (403)	ED	57,665
<b>S2</b> = 6-monthly screening	524,242	30.057064	28.206548	3,902 (573)	SD	SD
<b>S8</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (all)	524,285	30.057383	28.210216	2,796 (378)	2,700,710	176,391
<b>S9</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk) ; risk reduction (high-risk)	524,409	30.057309	28.209944	3,028 (390)	SD	SD
<b>S3</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk)	524,551	30.057101	28.207720	3,746 (547)	SD	SD
<b>S4</b> = 3-monthly screening	525,137	30.057118	28.208245	3,676 (534)	SD	SD
<b>S10</b> = 3-monthly screening ; risk reduction (all)	525,197	30.057413	28.211338	2,675 (360)	29,779,644	812,888

**Notes:** The scenarios were sorted by increasing costs. Incremental costs, incremental QALYs and ICER were all compared to the previous relevant scenario (i.e. not dominated). SD, strongly dominated; ED, extendedly dominated; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life year; SVR, sustained virological response. Strongly dominated = more expensive and less effective. Extendedly dominated = at least one more expensive scenario is more cost-effective.

**Table S4. Sensitivity analysis decreasing the efficacy of risk reduction strategies to 15% and 10%**

Strategy	Lifetime costs (€)	Life expectancy (LYs)	Quality-adjusted life expectancy (QALYs)	Number of infection (reinfection after SVR)	ICER (€/LY)	ICER (€/QALY)
<b>15% risk reduction</b>						
<b>S5</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,546	20.240441	18.991442	2,752 (362)	-	-
<b>S1</b> = 12-monthly screening	351,646	20.240334	18.989337	3,320 (484)	SD	SD
<b>S6</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (all)	351,679	20.240488	18.992338	2,513 (340)	ED	ED
<b>S7</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,754	20.240525	18.995313	2,307 (295)	2,486,399	53,807
<b>S2</b> = 6-monthly screening	351,807	20.240444	18.994173	2,701 (378)	SD	SD
<b>S8</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (all)	351,905	20.240561	18.995817	2,135 (282)	4,160,503	300,070
<b>S9</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk) ; risk reduction (high-risk)	351,965	20.240538	18.995917	2,233 (285)	SD	597,989
<b>S3</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk)	352,013	20.240462	18.994940	2,597 (362)	SD	SD
<b>S4</b> = 3-monthly screening	352,406	20.240470	18.995284	2,550 (354)	SD	SD
<b>S10</b> = 3-monthly screening ; risk reduction (all)	352,513	20.240579	18.996652	2,038 (268)	35,159,066	744,780
<b>10% risk reduction</b>						
<b>S5</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,603	20.240407	18.990775	2,931 (400)	-	-
<b>S1</b> = 12-monthly screening	351,646	20.240334	18.989337	3,320 (484)	SD	SD
<b>S6</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (all)	351,758	20.240440	18.991411	2,761 (383)	ED	ED
<b>S7</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,797	20.240499	18.994945	2,434 (321)	2,113,708	46,579
<b>S2</b> = 6-monthly screening	351,807	20.240444	18.994173	2,701 (378)	SD	SD
<b>S8</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (all)	351,966	20.240524	18.995294	2,314 (312)	6,778,960	ED
<b>S9</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk) ; risk reduction (high-risk)	352,007	20.240513	18.995600	2,351 (309)	SD	320,318
<b>S3</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk)	352,013	20.240462	18.994940	2,597 (362)	SD	SD
<b>S4</b> = 3-monthly screening	352,406	20.240470	18.995284	2,550 (354)	SD	SD
<b>S10</b> = 3-monthly screening ; risk reduction (all)	352,571	20.240544	18.996214	2,201 (295)	30,419,724	919,162

**Notes:** The scenarios were sorted by increasing costs. Incremental costs, incremental QALYs and ICER were all compared to the previous relevant scenario (i.e. not dominated). SD, strongly dominated; ED, extendedly dominated; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life year; SVR, sustained virological response. Strongly dominated = more expensive and less effective. Extendedly dominated = at least one more expensive scenario is more cost-effective.

**Table S5. Sensitivity analysis varying the relative risk of HCV infection for the high-risk group compared to the low-risk group to 3.90 and 8.00 (95% confidence interval)**

Strategy	Lifetime costs (€)	Life expectancy (LYs)	Quality-adjusted life expectancy (QALYs)	Number of infection (reinfection after SVR)	ICER (€/LY)	ICER (€/QALY)
<b>Relative risk = 3.90</b>						
<b>S5</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,154	20.241338	18.998435	1,652 (148)	-	-
<b>S1</b> = 12-monthly screening	351,184	20.241267	18.997120	1,999 (202)	SD	SD
<b>S6</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (all)	351,297	20.241383	18.999237	1,442 (137)	3 200 622	ED
<b>S7</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,420	20.241375	19.000558	1,461 (130)	SD	125 075
<b>S2</b> = 6-monthly screening	351,430	20.241317	18.999767	1,729 (171)	SD	SD
<b>S8</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (all)	351,572	20.241413	19.001056	1,294 (122)	9 166 762	305 796
<b>S9</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk) ; risk reduction (high-risk)	351,624	20.241380	19.000853	1,432 (127)	SD	SD
<b>S3</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk)	351,634	20.241324	19.000157	1,686 (167)	SD	SD
<b>S4</b> = 3-monthly screening	352,028	20.241329	19.000410	1,658 (164)	SD	SD
<b>S10</b> = 3-monthly screening ; risk reduction (all)	352,173	20.241419	19.001516	1,253 (118)	90 057 318	1 306 403
<b>Relative risk = 8.00</b>						
<b>S5</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	352,273	20.238827	18.978573	4,779 (946)	-	-
<b>S6</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (all)	352,315	20.238922	18.980497	4,255 (864)	ED	ED
<b>S7</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	352,335	20.239014	18.985991	3,748 (704)	334,321	8,465
<b>S8</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (all)	352,431	20.239082	18.986957	3,413 (663)	1,413,368	98,724
<b>S9</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk) ; risk reduction (high-risk)	352,548	20.239047	18.987193	3,571 (666)	SD	ED
<b>S2</b> = 6-monthly screening	352,648	20.238793	18.982709	4,909 (1,061)	SD	SD
<b>S1</b> = 12-monthly screening	352,812	20.238499	18.971536	6,731 (1,598)	SD	SD
<b>S3</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk)	352,832	20.238845	18.984480	4,604 (982)	SD	SD
<b>S10</b> = 3-monthly screening ; risk reduction (all)	353,044	20.239120	18.988434	3,207 (618)	15,917,405	414,800
<b>S4</b> = 3-monthly screening	353,217	20.238861	18.985031	4,509 (956)	SD	SD

**Notes:** The scenarios were sorted by increasing costs. Incremental costs, incremental QALYs and ICER were all compared to the previous relevant scenario (i.e. not dominated). SD, strongly dominated; ED, extendedly dominated; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life year; SVR, sustained virological response. Strongly dominated = more expensive and less effective. Extendedly dominated = at least one more expensive scenario is more cost-effective.

**Table S6. Sensitivity analysis varying the proportion of HCV coinfecting among newly HIV-infected MSM to 1% and 3%**

Strategy	Lifetime costs (€)	Life expectancy (LYs)	Quality-adjusted life expectancy (QALYs)	Number of infection (reinfection after SVR)	ICER (€/LY)	ICER (€/QALY)
<b>Proportion of HCV coinfecting among newly HIV-infected MSM = 1%</b>						
<b>S5</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,244	20.241754	18.997696	1,944 (219)	-	-
<b>S1</b> = 12-monthly screening	351,343	20.241644	18.995596	2,505 (321)	SD	SD
<b>S6</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (all)	351,382	20.241800	18.998550	1,719 (203)	2,963,981	ED
<b>S7</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,480	20.241815	19.000446	1,639 (181)	ED	85,611
<b>S2</b> = 6-monthly screening	351,531	20.241732	18.999305	2,028 (251)	SD	SD
<b>S8</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (all)	351,633	20.241851	19.000934	1,475 (171)	4,927,863	314,497
<b>S9</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk) ; risk reduction (high-risk)	351,686	20.241825	19.000871	1,589 (175)	SD	SD
<b>S3</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk)	351,734	20.241747	18.999892	1,948 (240)	SD	SD
<b>S4</b> = 3-monthly screening	352,124	20.241753	19.000154	1,912 (234)	SD	SD
<b>S10</b> = 3-monthly screening ; risk reduction (all)	352,235	20.241863	19.001514	1,411 (163)	49,758,112	1,037,174
<b>Proportion of HCV coinfecting among newly HIV-infected MSM = 3%</b>						
<b>S5</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,746	20.239140	18.986242	3,242 (458)	-	-
<b>S6</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (all)	351,836	20.239214	18.987646	2,867 (422)	1,217,606	ED
<b>S7</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,953	20.239231	18.990700	2,751 (379)	ED	46,298
<b>S1</b> = 12-monthly screening	351,957	20.238968	18.982853	4,157 (679)	SD	SD
<b>S8</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (all)	352,068	20.239290	18.991508	2,474 (356)	3,053,233	142,436
<b>S2</b> = 6-monthly screening	352,091	20.239100	18.988839	3,396 (531)	SD	SD
<b>S9</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk) ; risk reduction (high-risk)	352,170	20.239246	18.991389	2,670 (367)	SD	SD
<b>S3</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk)	352,302	20.239122	18.989790	3,267 (508)	SD	SD
<b>S10</b> = 3-monthly screening ; risk reduction (all)	352,686	20.239307	18.992450	2,371 (340)	34,680,974	656,065
<b>S4</b> = 3-monthly screening	352,696	20.239132	18.990219	3,209 (497)	SD	SD

**Notes:** The scenarios were sorted by increasing costs. Incremental costs, incremental QALYs and ICER were all compared to the previous relevant scenario (i.e. not dominated). SD, strongly dominated; ED, extendedly dominated; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life year; SVR, sustained virological response. Strongly dominated = more expensive and less effective. Extendedly dominated = at least one more expensive scenario is more cost-effective.

**Table S7. Sensitivity analysis varying the proportion of MSM in the high-risk group to 22% and 36% (95% confidence interval)**

Strategy	Lifetime costs (€)	Life expectancy (LYs)	Quality-adjusted life expectancy (QALYs)	Number of infection (reinfection after SVR)	ICER (€/LY)	ICER (€/QALY)
<b>Proportion of MSM in the high-risk group = 22%</b>						
<b>S5</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,268	20.240994	18.995968	2,016 (239)	-	-
<b>S1</b> = 12-monthly screening	351,350	20.240903	18.994250	2,473 (334)	SD	SD
<b>S6</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (all)	351,411	20.241049	18.996968	1,753 (220)	2,618,653	ED
<b>S7</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,518	20.241046	18.998646	1,751 (205)	SD	93,304
<b>S2</b> = 6-monthly screening	351,570	20.240973	18.997651	2,090 (275)	SD	SD
<b>S8</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (all)	351,675	20.241090	18.999248	1,548 (192)	6,423,874	261,870
<b>S9</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk) ; risk reduction (high-risk)	351,691	20.241052	18.999018	1,711 (200)	SD	SD
<b>S3</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk)	351,741	20.240983	18.998149	2,031 (267)	SD	SD
<b>S4</b> = 3-monthly screening	352,168	20.240990	18.998460	1,993 (261)	SD	SD
<b>S10</b> = 3-monthly screening ; risk reduction (all)	352,279	20.241099	18.999816	1,492 (185)	63,995,623	1,063,003
<b>Proportion of MSM in the high-risk group = 36%</b>						
<b>S5</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,908	20.239517	18.984891	3,670 (523)	-	-
<b>S6</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (all)	351,978	20.239586	18.986250	3,305 (483)	1,000,431	ED
<b>S7</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	352,061	20.239645	18.990317	2,986 (409)	1,425,671	28,279
<b>S8</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (all)	352,163	20.239697	18.991043	2,737 (387)	1,956,562	139,364
<b>S1</b> = 12-monthly screening	352,238	20.239274	18.979914	5,031 (843)	SD	SD
<b>S2</b> = 6-monthly screening	352,253	20.239473	18.987826	3,856 (601)	SD	SD
<b>S9</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk) ; risk reduction (high-risk)	352,323	20.239668	18.991229	2,864 (390)	SD	ED
<b>S3</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk)	352,499	20.239508	18.989142	3,650 (563)	SD	SD
<b>S10</b> = 3-monthly screening ; risk reduction (all)	352,779	20.239723	18.992170	2,594 (364)	23,262,542	546,380
<b>S4</b> = 3-monthly screening	352,844	20.239519	18.989545	3,586 (550)	SD	SD

**Notes:** The scenarios were sorted by increasing costs. Incremental costs, incremental QALYs and ICER were all compared to the previous relevant scenario (i.e. not dominated). SD, strongly dominated; ED, extendedly dominated; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life year; SVR, sustained virological response. Strongly dominated = more expensive and less effective. Extendedly dominated = at least one more expensive scenario is more cost-effective.

**Table S8. Sensitivity analysis varying HCV treatment cost (drug cost) by -10%**

<b>Strategy</b>	<b>Lifetime costs (€)</b>	<b>Life expectancy (LYs)</b>	<b>Quality-adjusted life expectancy (QALYs)</b>	<b>Number of infection (reinfection after SVR)</b>	<b>ICER (€/LY)</b>	<b>ICER (€/QALY)</b>
<b>S5</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,397	20.240475	18.992077	2,583 (328)	-	-
<b>S6</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (all)	351,521	20.240535	18.993202	2,284 (303)	2,058,465	ED
<b>S1</b> = 12-monthly screening	351,529	20.240334	18.989337	3,320 (484)	SD	SD
<b>S7</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,627	20.240551	18.995670	2,185 (271)	ED	63,979
<b>S2</b> = 6-monthly screening	351,705	20.240444	18.994173	2,701 (378)	SD	SD
<b>S8</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (all)	351,769	20.240598	18.996315	1,966 (256)	3,920,132	219,617
<b>S9</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk) ; risk reduction (high-risk)	351,841	20.240563	18.996225	2,120 (262)	SD	SD
<b>S3</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk)	351,914	20.240462	18.994940	2,597 (362)	SD	SD
<b>S4</b> = 3-monthly screening	352,307	20.240470	18.995284	2,550 (354)	SD	SD
<b>S10</b> = 3-monthly screening ; risk reduction (all)	352,380	20.240613	18.997073	1,882 (244)	40,922,202	806,011

**Notes:** The scenarios were sorted by increasing costs. Incremental costs, incremental QALYs and ICER were all compared to the previous relevant scenario (i.e. not dominated). SD, strongly dominated; ED, extendedly dominated; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life year; SVR, sustained virological response. Strongly dominated = more expensive and less effective. Extendedly dominated = at least one more expensive scenario is more cost-effective.

**Table S9. Sensitivity analysis varying HCV tests cost (serology, PCR) by -10%**

<b>Strategy</b>	<b>Lifetime costs (€)</b>	<b>Life expectancy (LYs)</b>	<b>Quality-adjusted life expectancy (QALYs)</b>	<b>Number of infection (reinfection after SVR)</b>	<b>ICER (€/LY)</b>	<b>ICER (€/QALY)</b>
<b>S5</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,459	20.240475	18.992077	2,583 (328)	-	-
<b>S6</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (all)	351,574	20.240535	18.993202	2,284 (303)	1,908,525	ED
<b>S1</b> = 12-monthly screening	351,613	20.240334	18.989337	3,320 (484)	SD	SD
<b>S7</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,649	20.240551	18.995670	2,185 (271)	ED	52,774
<b>S2</b> = 6-monthly screening	351,743	20.240444	18.994173	2,701 (378)	SD	SD
<b>S8</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (all)	351,784	20.240598	18.996315	1,966 (256)	3,319,197	209,106
<b>S9</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk) ; risk reduction (high-risk)	351,839	20.240563	18.996225	2,120 (262)	SD	SD
<b>S3</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk)	351,927	20.240462	18.994940	2,597 (362)	SD	SD
<b>S4</b> = 3-monthly screening	352,279	20.240470	18.995284	2,550 (354)	SD	SD
<b>S10</b> = 3-monthly screening ; risk reduction (all)	352,331	20.240613	18.997073	1,882 (244)	36,633,985	721,550

**Notes:** The scenarios were sorted by increasing costs. Incremental costs, incremental QALYs and ICER were all compared to the previous relevant scenario (i.e. not dominated). SD, strongly dominated; ED, extendedly dominated; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life year; SVR, sustained virological response. Strongly dominated = more expensive and less effective. Extendedly dominated = at least one more expensive scenario is more cost-effective.

**Table S10. Sensitivity analysis varying the cost of risk reduction intervention by +/- 10%**

Strategy (abbreviation)	Lifetime costs (€)	Life expectancy (LYs)	Quality-adjusted life expectancy (QALYs)	Number of infection (reinfection after SVR)	ICER (€/LY)	ICER (€/QALY)
<b>-10% variation</b>						
<b>S5</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,483	20.240475	18.992077	2,583 (328)	-	-
<b>S6</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (all)	351,576	20.240535	18.993202	2,284 (303)	1,554,490	ED
<b>S1</b> = 12-monthly screening	351,646	20.240334	18.989337	3,320 (484)	SD	SD
<b>S7</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,704	20.240551	18.995670	2,185 (271)	ED	61,489
<b>S2</b> = 6-monthly screening	351,807	20.240444	18.994173	2,701 (378)	SD	SD
<b>S8</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (all)	351,818	20.240598	18.996315	1,966 (256)	3,811,970	176,062
<b>S9</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk) ; risk reduction (high-risk)	351,916	20.240563	18.996225	2,120 (262)	SD	SD
<b>S3</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk)	352,013	20.240462	18.994940	2,597 (362)	SD	SD
<b>S4</b> = 3-monthly screening	352,406	20.240470	18.995284	2,550 (354)	SD	SD
<b>S10</b> = 3-monthly screening ; risk reduction (all)	352,427	20.240613	18.997073	1,882 (244)	40,821,198	804,022
<b>+10% variation</b>						
<b>S5</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,499	20.240475	18.992077	2,583 (328)	-	-
<b>S6</b> = 12-monthly screening ; risk reduction (all)	351,635	20.240535	18.993202	2,284 (303)	2,255,890	ED
<b>S1</b> = 12-monthly screening	351,646	20.240334	18.989337	3,320 (484)	SD	SD
<b>S7</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (high-risk)	351,720	20.240551	18.995670	2,185 (271)	ED	61,489
<b>S2</b> = 6-monthly screening	351,807	20.240444	18.994173	2,701 (378)	SD	SD
<b>S8</b> = 6-monthly screening ; risk reduction (all)	351,876	20.240598	18.996315	1,966 (256)	3,811,973	241,201
<b>S9</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk) ; risk reduction (high-risk)	351,932	20.240563	18.996225	2,120 (262)	SD	SD
<b>S3</b> = 6-monthly screening (low-risk) ; 3-monthly screening (high-risk)	352,013	20.240462	18.994940	2,597 (362)	SD	SD
<b>S4</b> = 3-monthly screening	352,406	20.240470	18.995284	2,550 (354)	SD	SD
<b>S10</b> = 3-monthly screening ; risk reduction (all)	352,486	20.240613	18.997073	1,882 (244)	40,821,201	804,022

**Notes:** The scenarios were sorted by increasing costs. Incremental costs, incremental QALYs and ICER were all compared to the previous relevant scenario (i.e. not dominated). SD, strongly dominated; ED, extendedly dominated; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life year; SVR, sustained virological response. Strongly dominated = more expensive and less effective. Extendedly dominated = at least one more expensive scenario is more cost-effective.



## S4. References

- 1 R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>. 2018.
- 2 Castry M, Cousien A, Supervie V, *et al.* Impact of test-and-treat and risk reduction strategies on HCV transmission among MSM living with HIV in France: a modelling approach. *Gut* Published Online First: 27 October 2020. doi:10.1136/gutjnl-2020-321744
- 3 Marin J-M, Pudlo P, Robert CP, *et al.* Approximate Bayesian computational methods. *Stat Comput* 2012;**22**:1167–80. doi:10.1007/s11222-011-9288-2
- 4 Csilléry K, François O, Blum M. ABC: an R package for Approximate Bayesian computation (ABC). *Methods in Ecology and Evolution* 2011;**3**. doi:10.1111/j.2041-210X.2011.00179.x
- 5 Castry M, Cousien A, Bellet J, *et al.* Hepatitis C virus incidence among men who have sex with men living with HIV in France: results from the French Hospital Database on HIV (ANRS CO4-FHDH) cohort study, 2014-2017. *Eurosurveillance*; **Accepted for publication**.
- 6 Supervie V, Marty L, Lacombe J-M, *et al.* Looking Beyond the Cascade of HIV Care to End the AIDS Epidemic: Estimation of the Time Interval From HIV Infection to Viral Suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;**73**:348–55. doi:10.1097/QAI.0000000000001120
- 7 Amele S, Peters L, Sluzhynska M, *et al.* Establishing a hepatitis C continuum of care among HIV/hepatitis C virus-coinfected individuals in EuroSIDA. *HIV Med* 2019;**20**:264–73. doi:10.1111/hiv.12711
- 8 Santé publique France. Bulletin de santé publique VIH/sida. DÉCOUVERTES DE SÉROPOSITIVITÉ VIH ET DIAGNOSTICS DE SIDA - FRANCE, 2018. Published Online First: 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-sida.-octobre-2019> (accessed 7 May 2020).
- 9 Human Mortality Database. Human Mortality Database Web site. <http://www.mortality.org>. 2014. Accessed September 2019. 2018.
- 10 Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, *et al.* Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008;**300**:51–9. doi:10.1001/jama.300.1.51
- 11 Marty L, Cazein F, Panjo H, *et al.* Revealing geographical and population heterogeneity in HIV incidence, undiagnosed HIV prevalence and time to diagnosis to improve prevention and care: estimates for France. *J Int AIDS Soc* 2018;**21**:e25100. doi:10.1002/jia2.25100
- 12 European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;**69**:461–511. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.026
- 13 Piroth L, Wittkop L, Lacombe K, *et al.* Efficacy and safety of direct-acting antiviral regimens in HIV/HCV-co-infected patients - French ANRS CO13 HEPAVIH cohort. *J Hepatol* 2017;**67**:23–31. doi:10.1016/j.jhep.2017.02.012
- 14 Piroth L, Larsen C, Biquet C, *et al.* Treatment of acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients: the HEPAIG study. *Hepatology* 2010;**52**:1915–21. doi:10.1002/hep.23959

- 15 Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, *et al.* Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008;**22**:1979–91. doi:10.1097/QAD.0b013e32830e6d51
- 16 Salmon-Ceron D, Nahon P, Layese R, *et al.* Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus (HCV) Co-infected Patients With Cirrhosis Are No Longer at Higher Risk for Hepatocellular Carcinoma or End-Stage Liver Disease as Compared to HCV Mono-infected Patients. *Hepatology* 2019;**70**:939–54. doi:10.1002/hep.30400
- 17 Deuffic-Burban S, Mathurin P, Pol S, *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* 2012;**61**:290–6. doi:10.1136/gutjnl-2011-300586
- 18 Mourad A, Deuffic-Burban S, Ganne-Carrié N, *et al.* Hepatocellular carcinoma screening in patients with compensated hepatitis C virus (HCV)-related cirrhosis aware of their HCV status improves survival: a modeling approach. *Hepatology* 2014;**59**:1471–81. doi:10.1002/hep.26944
- 19 Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, *et al.* Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2002;**156**:761–73. doi:10.1093/aje/kwf100
- 20 Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, *et al.* Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA* 2003;**290**:228–37. doi:10.1001/jama.290.2.228
- 21 Agence de la Biomédecine. Rapport annuel 2019. *Saint-Denis La Plaine* 2019.
- 21 Carrat F, Fontaine H, Dorival C, *et al.* Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;**393**:1453–64. doi:10.1016/S0140-6736(18)32111-1

# Discussion

---

## Résultats et apports principaux du travail de thèse

Au travers de trois études, cette thèse avait pour but d'évaluer l'impact épidémiologique et l'efficacité d'interventions visant à diminuer le fardeau de l'hépatite C chez les HSH vivant avec le VIH en France, avec pour objectif l'élimination du VHC tel que défini par l'OMS (World Health Organization, 2016).

Nous avons tout d'abord pu évaluer l'incidence des infections primaires par le VHC dans cette population entre 2014 et 2017. Celle-ci a pu être estimée à partir des données de la cohorte hospitalière FHDH, qui sont représentatives des patients suivis pour le VIH en France. Notre analyse montre que l'incidence primaire du VHC a significativement diminué entre 2014 et 2017 parmi les HSH de la cohorte de 0,98/100 à 0,45/100 personnes-années. Ces données font notamment suite à une stabilisation observée en Europe de l'Ouest quelques années avant, entre 2010 et 2014 (van Santen *et al.*, 2017). Par manque de données, notre travail ne permet pas d'établir une causalité entre l'amélioration de la prise en charge de l'hépatite C chez les personnes vivant avec le VIH depuis 2014-2015 en France (suivi d'un accès universel aux traitements antiviraux depuis 2016-2017 (Dessauce *et al.*, 2019; Pol *et al.*, 2021)) et la baisse du taux d'incidence. Nos conclusions vont toutefois dans le sens de plusieurs études récentes démontrant des baisses significatives de l'incidence de l'hépatite C dans des populations de HSH vivant avec le VIH aux Pays-Bas (Boerekamps *et al.*, 2018; Smit *et al.*, 2021) et au Royaume-Uni (Garvey *et al.*, 2021), toutes concomitantes à des contextes d'amélioration de la prise en charge et de levée des restrictions quant à l'accès et au remboursement des AAD (Alison D Marshall *et al.*, 2018; Alison D. Marshall *et al.*, 2018). Enfin, un programme de micro-élimination du VHC basé sur une intervention de TasP (*Swiss HCVfree Trial*, avec dépistage massif et offre de traitement) à destination des HSH vivant avec le VIH de la cohorte Suisse SHCS a mis en évidence une baisse conséquente de l'incidence, de 0,53/100 personnes-années avant l'intervention à 0,12/100 personnes-années fin 2019 (Braun *et al.*, 2020). De façon complémentaire, ce travail préparatoire était nécessaire pour évaluer la tendance de l'épidémie actuelle et les implications que cela a sur la micro-élimination du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH en Europe.

La deuxième étude visait à évaluer l'efficacité de stratégies de dépistage intensifié (tous les 3 à 6 mois comparé à 12 mois en référence) associé à un traitement immédiat, et de réduction des risques (-20%, -50%). Nous montrons que comparé aux pratiques actuelles (dépistage tous les 12 mois), un dépistage du VHC tous les 6 mois, tel que recommandé (AFEF, 2017), permettrait d'obtenir des réductions supplémentaires de l'incidence (-19%) et de la prévalence (-18%) en 2030. Un dépistage tous les 3 mois pour tous permettrait également de réduire ces indicateurs, avec un impact additionnel modeste (-23% et -22% pour l'incidence et la prévalence en 2030, respectivement, comparé aux pratiques actuelles). Surtout, seule la combinaison de stratégies de dépistage et de réduction des risques de l'ordre de 50% permettrait de se rapprocher de l'objectif d'élimination de l'OMS (90% de réduction de l'incidence entre

2015 et 2030). Ce travail s'inscrit dans le prolongement d'études de modélisation visant à évaluer l'impact de stratégies sur l'incidence et/ou la prévalence du VHC dans des populations de HSH vivant avec le VIH. Peu d'études de modélisation dynamique portaient sur des stratégies d'amélioration de la fréquence de dépistage dans la littérature. On peut toutefois citer l'étude de Popping et al. sur les HSH vivant avec le VIH aux Pays-Bas (Popping *et al.*, 2019), ainsi que celle de Macgregor et al. portant sur l'ensemble des HSH au Royaume-Uni (Macgregor *et al.*, 2020). Contrairement aux études précédentes, notre modèle s'applique à une situation épidémique où l'incidence du VHC décline, avec une stratégie de référence favorable conduisant déjà à des niveaux bas d'incidence et de prévalence du VHC en 2030 (0,24/100 personnes-années et 0,71%, respectivement). Nous apportons ainsi une plus-value par l'évaluation de stratégies de dépistage du VHC dans le contexte français particulièrement favorable (avec une incidence à la baisse et une pratique de dépistage déjà bonne). Par ailleurs, nous avons proposé dans cette étude des éléments alors peu présents dans les modèles précédemment publiés, dont en particulier : 1/ une stratégie spécifique d'intensification du dépistage tous les 3 mois à destination du groupe à haut risque, mettant ainsi en évidence le très faible impact additionnel d'un dépistage tous les 3 mois pour l'ensemble de la population des HSH vivant avec le VIH ; 2/ l'intégration d'un sous-modèle spécifique de progression de la maladie hépatique, nous permettant d'évaluer l'impact des stratégies sur le nombre de complications de la cirrhose et de décès liés au VHC (même si l'impact sur ces critères est très faible, dû aux conditions déjà favorables élicitées dans la stratégie de référence). Nous concluons néanmoins que la micro-élimination du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH en France ne pourra se faire qu'avec une réduction de l'exposition au VHC. D'autres études de modélisation réalisées dans d'autres contextes sont également arrivées à cette conclusion, malgré des situations épidémiologiques initiales différentes : Royaume-Uni (Martin *et al.*, 2016), Allemagne (Martin *et al.*, 2019), Suisse (Salazar-Vizcaya *et al.*, 2016, 2018). En outre, si toutes les études de modélisation dynamique de la transmission du VHC dans des populations de HSH intègrent une stratification par niveau de risque (en distinguant au moins deux groupes différents – haut risque/faible risque – pour rendre compte de l'hétérogénéité des pratiques à risque), chacune considère une définition spécifique du(des) groupe(s) à haut risque. C'est également notre cas, puisque nous utilisons des estimations spécifiques sur la pratique du *chemsex* à partir des données de l'enquête PREVAGAY 2015 pour estimer plusieurs paramètres et données tels que : 1/ la proportion de HSH engagés dans des pratiques à haut risque ; 2/ l'écart initial de prévalence du VHC entre le groupe à haut risque et le groupe à faible risque ; 3/ le risque relatif d'infection pour le groupe à haut risque comparé au groupe à faible risque (qui permet de simuler une dynamique épidémique plus importante dans le premier groupe). Notons que la pratique du *chemsex* s'avère être un bon proxy pour le groupe à haut risque puisque la prise de produits est associée à des pratiques sexuelles extrêmes, entraînant des saignements qui favorisent l'acquisition ou la transmission du VHC (Tomkins, George and Kliner, 2019). Cela a notamment été confirmé par l'analyse des pratiques sexuelles des HSH engagés dans des pratiques de *chemsex* dans PREVAGAY 2015 (données non publiées).

Enfin, les gains en santé ont été mis en rapport avec les coûts associés aux différentes interventions, dans le but d'évaluer leur efficience. L'analyse coût-efficacité reposait sur le même modèle mathématique, adapté pour ajouter certains éléments. Les stratégies évaluées ont en outre été quelque peu modifiées pour refléter des situations vraisemblablement plus réalistes (et conservatrices) en termes de réduction des risques. Ainsi, si les stratégies de dépistage sont restées identiques (tous les 12/6/3 mois), nous avons seulement envisagé une intervention comportementale conduisant à une réduction des risques de 20%. Deux scénarios de réduction des risques basés sur des sessions de *counseling* intégrées dans le suivi des HSH vivant avec le VIH à l'hôpital (une fois par an) ont été proposés : 1/ réduction des risques de 20% pour les HSH dans le groupe à haut risque ; 2/ réduction des risques de 20% pour l'ensemble des HSH dans le modèle. L'idée sous-jacente était de comparer une stratégie moins efficace mais probablement moins coûteuse (réduction des risques chez les haut risques) à une stratégie plus efficace mais également plus coûteuse car s'appliquant à tous les HSH liés aux soins. Nous montrons, dans l'ordre, que : 1/ une réduction des risques de 20% parmi le groupe à haut risque en conservant la fréquence de dépistage actuelle (tous les 12 mois), stratégie la moins coûteuse, est donc *cost-saving* comparé aux pratiques actuelles ; 2/ une réduction des risques de 20% parmi le groupe à haut risque, combinée à un dépistage du VHC tous les 6 mois, permettrait de gagner des QALYs à un coût plus élevé (ICER = 61 489€ par QALY gagné, comparé à la stratégie précédente). La décision de considérer la seconde stratégie comme coût-efficace dépendra du seuil coût-efficacité retenu, c'est-à-dire les limites de ce que la collectivité peut accepter de payer. Or en France aucun seuil n'est explicitement recommandé (Haute Autorité de Santé, 2020). Dans tous les cas, nos analyses suggèrent qu'il y a un réel intérêt à investir dans des interventions de réduction des risques car les pratiques actuelles de prise en charge et de dépistage du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH permettent déjà d'identifier les individus infectés rapidement. En effet, dans un contexte qui est déjà favorable, intensifier encore plus le dépistage impliquerait des coûts supplémentaires qui seraient sensiblement élevés par rapport aux faibles gains en santé. Ainsi, comparé à la situation actuelle (dépistage annuel), un dépistage semestriel ou trimestriel permettrait de réduire de quelques mois le délai entre infection et mise sous traitement. Cela est susceptible d'avoir un impact conséquent sur la transmission du VHC, mais moins en termes de morbidité et de mortalité puisque l'hépatite C progresse lentement vers les stades de complications de la maladie et que les HSH vivant avec le VIH bénéficient déjà d'un suivi et d'une prise en charge du VHC suffisamment efficaces pour éviter ces complications liées à la maladie hépatique.

Il est à ce titre particulièrement intéressant de mettre en perspective nos résultats obtenus en termes d'efficacité et de coût-efficacité. En effet, l'analyse de l'efficacité mettait déjà en évidence un impact très modeste d'une intensification du dépistage tous les 3 mois, *a fortiori* lorsqu'appliquée à tous les HSH vivant avec le VIH engagés dans les soins. De plus, nous soulignons le fait que les stratégies de dépistage plus fréquent (tous les 6 et/ou 3 mois) et de réduction des risques de 20% (tout en maintenant

une fréquence de dépistage tous les 12 mois) avaient un impact très similaire sur l'incidence du VHC. Il est donc cohérent de retrouver, dans l'analyse médico-économique, que les stratégies de réduction des risques soient plus efficaces car ayant une efficacité proche et un coût moindre (dépendant toutefois des hypothèses réalisées) comparé aux stratégies de dépistage plus fréquent seules.

## **Positionnement chronologique du travail de thèse et difficultés rencontrées**

Ce travail a été effectué dans un contexte où les pratiques de prise en charge et de traitement du VHC ont sensiblement évolué. Ainsi, l'objectif initial était d'évaluer l'impact de stratégies de dépistage mais également d'une mise sous traitement rapide, notamment dès la phase d'infection aiguë. Or les recommandations et pratiques ont assez rapidement évolué vers une initiation du traitement par AAD dès la phase d'infection aiguë (AFEF, 2018; NEAT, 2020). De plus, la disponibilité des AAD en officines de ville à partir de 2018 ainsi que l'élargissement, en 2019, de la prescription de ces traitements aux médecins libéraux ont permis de sensiblement réduire le délai entre diagnostic et mise sous traitement, estimé à 37 jours en 2019, dans une étude récente portant sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS) (Pol *et al.*, 2021). Nous avons donc finalement évalué des stratégies visant à améliorer la fréquence de dépistage du VHC compte tenu d'une situation favorable avec une mise sous traitement immédiate (dans le mois suivant le diagnostic), cela dès la phase d'infection aiguë.

Le début de ce travail de thèse, initié en 2016/2017, s'est basé sur la seule étude disponible à l'époque pour rendre compte de l'évolution de l'épidémie de VHC parmi les HSH vivant avec le VIH en France. Cette étude publiée en 2018 portant sur les données de la cohorte Dat'AIDS (représentant environ 25% des patients suivis à l'hôpital pour le VIH en France) estimait une hausse de l'incidence entre 2012 et 2016 (Pradat *et al.*, 2018). C'est sur cette étude, avec une incidence à la hausse, que nous avons calibré le modèle d'efficacité présenté à l'EASL en 2019 (Castray *et al.*, 2019). Par la suite, nous avons pu avoir accès aux données FHDH, cohorte plus exhaustive que Dat'AIDS qui inclut plus de 50% des patients suivis à l'hôpital pour le VIH en France. Sur cette cohorte, nos estimations faisaient plutôt état d'une incidence à la baisse parmi les HSH vivant avec le VIH, cela même en sélectionnant les centres inclus dans la cohorte Dat'AIDS. Ces éléments sont discutés dans notre article et suggèrent plutôt que les différences observées entre notre étude et celle de Pradat *et al.* sont très probablement d'ordre méthodologique. Nous pensons, par ailleurs, que nos résultats reflètent une situation plus réaliste étant donné les conditions actuelles de prise en charge du VHC dans cette population. Ces différences observées avec Dat'AIDS nous ont notamment mené à conduire plusieurs analyses de sensibilité afin de tester l'impact de certaines hypothèses sur nos estimations d'incidence. Ces éléments permettent enfin de mener une discussion d'ordre méthodologique sur l'estimation de taux d'incidence (et plus globalement d'indicateurs épidémiologiques) à partir de données hospitalières (« cohorte clinique ») initialement non prévues à cet effet (Lau, Gange and Moore, 2007), et dans quelles mesures certaines hypothèses peuvent faire varier nos résultats (Bagley and Altman, 2016; Rassen *et al.*, 2019).

## Limites et perspectives

### *Principales limites et implications*

Ce travail de thèse possède bien entendu des limites, principalement liées à la nature de la modélisation et au manque de données disponibles. En effet, l'absence de certaines données nous a conduit à réaliser plusieurs hypothèses, notamment concernant la distribution initiale de la population infectée par le VHC en fonction des stades de fibrose. Aussi, notre modèle fait l'hypothèse, en analyse principale, d'un mélange homogène de la population des HSH vivant avec le VIH (contacts ne dépendant pas d'un choix préférentiel selon les comportements à risque). Nous avons néanmoins tâché de relâcher cette hypothèse en analyse de sensibilité dans notre étude d'efficacité (en faisant l'hypothèse que 90% des contacts des individus d'un groupe à risque donné se font avec d'autres individus du même groupe) et les conclusions restaient globalement inchangées, avec toutefois une efficacité encore plus importante des stratégies de réduction des risques.

Nous avons stratifié le modèle en deux groupes pour prendre en compte l'hétérogénéité de la population des HSH vivant avec le VIH en termes de pratiques sexuelles à risque de transmission/acquisition du VHC, en distinguant ceux engagés dans pratiques de *chemsex* (groupe à haut risque) des autres (groupe à faible risque). Si cette façon de procéder reste pertinente, on peut toutefois se demander s'il ne serait pas utile d'ajouter un niveau de stratification supplémentaire, en distinguant dans le modèle les HSH pratiquant le *chemsex* sans injection des HSH encore plus à risque pratiquant le *slam* particulièrement à risque d'acquisition du VHC (González-Baeza *et al.*, 2018; Pufall *et al.*, 2018). Ainsi, une limite potentielle de notre modèle compartimental est de considérer, implicitement par la stratification en deux groupes à risque, que les HSH engagés dans des pratiques de *chemsex* constituent une population homogène<sup>14</sup> (cf. limites des modèles compartimentaux décrits dans la première partie). Mais encore une fois, complexifier le modèle peut se faire en contrepartie d'une plus forte incertitude.

En l'absence d'estimations de tendance sur les pratiques à risque associées la transmission du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH en France ces dernières années, nous avons fait l'hypothèse d'une proportion constante dans le groupe à haut risque (28% à partir des données PREVAGAY 2015). Une étude publiée très récemment portant sur les données des enquêtes internet auprès de HSH européens (EMIS 2010 et EMIS 2017) a mis en évidence une hausse conséquente des pratiques sexuelles à risque (plus de 10 partenaires, rapports anaux non protégés, et dépistage d'une IST dans les 12 mois précédents) entre 2010 et 2017, notamment en France (Marcus *et al.*, 2021). Les dates ne correspondent pas forcément à la période sur laquelle nous nous focalisons dans le modèle (2010 et 2017 contre 2014-2017), et la question se pose de savoir quelle sous-période entre 2010 et 2017 a pu entraîner l'augmentation observée dans EMIS. On note toutefois en France une augmentation forte des comportements sexuels à risque de transmission du VIH et de l'incidence des IST chez les HSH vivant

---

<sup>14</sup> Or il se peut que les trajectoires de *chemsex* se caractérisent par une forte diversité.

avec le VIH jusqu'en 2014 (Champenois *et al.*, 2015, 2018) et qui semble se poursuivre. Il serait probablement intéressant de tester, dans notre modèle, une analyse de scénario considérant une hausse des pratiques à risque (de *chemsex*). Si une telle situation paraît défavorable, la mise en place d'interventions de *counseling* pourrait néanmoins être d'autant plus efficace qu'initialement prévu dans nos estimations.

Un apport particulièrement original de ce travail porte sur l'évaluation du coût-efficacité de stratégies de réduction des risques. Toutefois, faute de données spécifiques provenant d'études interventionnelles, les paramètres utilisés sont majoritairement théoriques.

En particulier, nous n'intégrons pas les coûts éventuels liés à la formation à l'accompagnement (pour le personnel infirmier), ni la question de l'identification des individus à haut risque (à la fois pour les stratégies de réduction des risques et de dépistage intensifié pour les HSH les plus à risque). Pour ce dernier point, une possibilité pourrait être de se baser sur la présence d'IST récentes, qui est également un bon indicateur pour rendre compte des pratiques à risque des HSH, et probablement renseigné dans le cadre du suivi des HSH pour leur infection à VIH. Notons par ailleurs qu'une étude portant sur l'essai Suisse *Swiss HCVfree trial* a conclu que l'utilisation d'une simple question sur le fait d'être engagé dans des pratiques sexuelles anales non protégées avec des partenaires occasionnels dans les 6 mois précédents permettait d'identifier assez raisonnablement les HSH à haut risque de transmission du VHC (et de réinfection), mais conduirait tout de même à manquer certains HSH à haut risque de réinfection (Künzler-Heule *et al.*, 2019). Dans tous les cas, nos analyses soulignent l'importance de repérer les personnes à risque, que ce soit pour le dépistage ou la mise en œuvre d'interventions de réduction des risques. La question sera de savoir quel outil de repérage est le plus approprié, à l'hôpital ou dans le suivi en ville (approches probablement différentes).

Il est également possible que notre hypothèse d'une session de *counseling* annuelle seulement soit insuffisante pour entraîner des changements comportementaux suffisants, et que des sessions tous les 6 mois – ou bien, par exemple, 2-3 sessions rapprochées sur un temps court, notamment durant une thérapie antivirale – soient plus justifiées. De plus, nous considérons une intervention basée sur des sessions de *counseling* réalisées par le personnel hospitalier (dont nous valorisons les coûts par le taux horaire d'un(e) infirmier(e), par simplicité). Or ce type d'intervention est sûrement plus approprié et mieux accepté lorsque réalisé par des acteurs communautaires. Identifiés comme pairs, ils rendraient l'échange plus confortable et ouvert, améliorant de surcroît la confiance et l'acceptation envers les dispositifs d'aides et facilitant ainsi l'éducation à la réduction des risques et à la préparation au changement.

Enfin, l'efficacité même d'interventions de réduction des risques spécifiquement associés à la transmission du VHC parmi les HSH n'est pas connue (en particulier si l'on se focalise sur le *chemsex*, qui reste un phénomène encore peu documenté). En effet, il n'existe pas encore de référentiel d'action



spécifique pour ces pratiques, et le doute subsiste sur le fait que les anciens schémas d'interventions de réduction des risques soient adaptés à cette population. On peut toutefois s'appuyer sur les éléments de preuve concernant l'impact d'interventions de *counseling* en termes de réduction des pratiques associées à la transmission du VIH ou d'autres IST parmi les usagers de drogues (Roux *et al.*, 2016), ou parmi des populations de HSH (Berg, 2009; Huan *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2018; Safren *et al.*, 2021), qui ont montré leur efficacité. Enfin, il est particulièrement intéressant de noter que des études récentes réalisées aux Etats-Unis ont évalué l'impact d'interventions visant à réduire la consommation de méthamphétamine dans des populations de HSH : soit basé sur des échanges par messages textuels/téléphoniques à destination de HSH (Reback *et al.*, 2019; Reback, Fletcher and Leibowitz, 2019); soit par des sessions de *counseling* à destination de HSH infectés par le VIH (Parsons *et al.*, 2018), ce qui se rapproche de notre population d'étude. C'est notamment en se basant sur ces connaissances qui nous avons fait le choix de proposer une intervention comportementale entraînant une réduction des risques de 20% au bout d'un an, maintenue si renouvelée.

### ***Perspectives et prolongements***

Différentes perspectives et extensions à ce travail peuvent être proposées.

Premièrement, compte tenu des connaissances accumulées, il serait pertinent de modéliser la transmission du VHC parmi l'ensemble des HSH (indépendamment de leur statut vis-à-vis du VIH) et/ou au niveau européen. En effet, il est maintenant documenté qu'il existe une dynamique épidémique du VHC propre à l'ensemble des HSH, et pas seulement parmi les HSH vivant avec le VIH (Nguyen *et al.*, 2019; Ramière *et al.*, 2019). Alors que les deux groupes semblaient avoir peu d'interactions auparavant (sérosorting), les progrès sur la prévention du VIH (en particulier la prévention biomédicalisée) ont pu faire que ces deux groupes ont dorénavant des interactions et participent à une même dynamique épidémique. Comme cela a été par ailleurs démontré, il est très probable que la concentration dans un premier temps de l'épidémie de VHC parmi les HSH vivant avec le VIH ait été due à des facteurs comportementaux plutôt que biologiques (engagement dans des pratiques sexuelles plus à risque, et sérosorting) (MacGregor *et al.*, 2017). Or on observe depuis quelque temps un « glissement » de l'épidémie de VHC des HSH vivant avec le VIH vers les HSH non porteurs du VIH, en particulier ceux sous PreP qui constituent une sous-population fortement engagée dans des pratiques sexuelles à risque (Hoornenborg *et al.*, 2017; Charre *et al.*, 2018). Il serait ainsi pertinent d'étendre notre modèle aux HSH non porteurs du VIH, notamment ceux sous PreP (qui sont par ailleurs suivis très régulièrement, tous les 3 mois) chez lesquels on observe une incidence élevée du VHC (Gras *et al.*, 2020). Cela nécessiterait toutefois d'obtenir des données sur les interactions et contacts parmi l'ensemble des HSH ainsi que la dynamique épidémique du VHC parmi ceux non porteurs du VIH, ce qui est pour le moment relativement complexe. Dans la même logique, plusieurs études font état de clusters de transmission du VHC entre HSH originaires de plusieurs pays européens, ce qui va dans le sens d'un réseau de transmission européen du VHC (van de Laar *et al.*, 2009; Salazar-Vizcaya *et al.*,

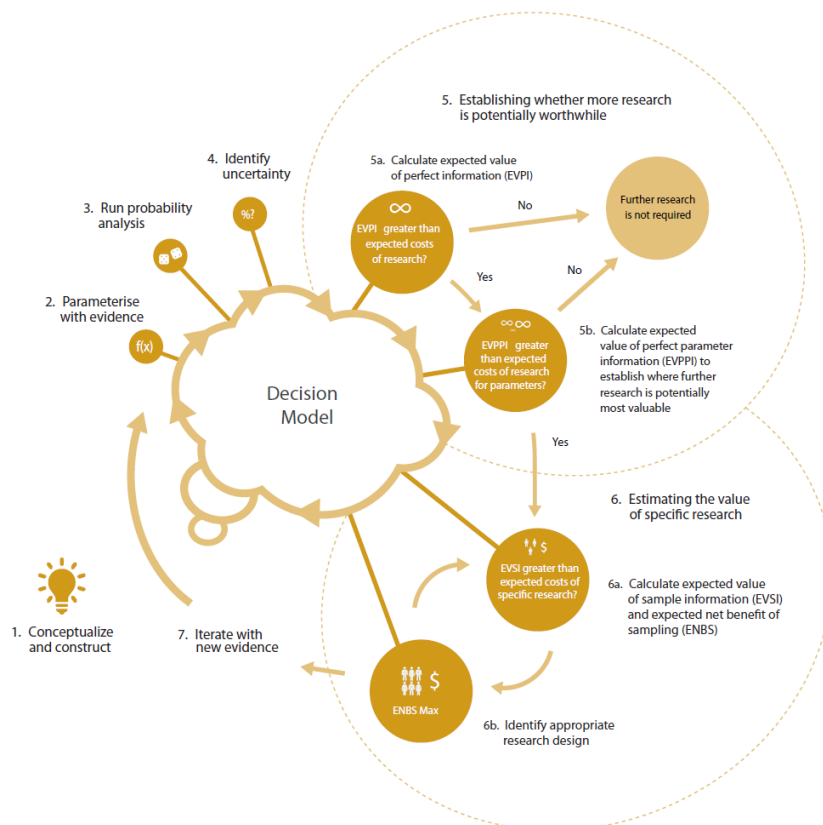
2019; Visseaux *et al.*, 2020). Néanmoins, et de la même façon, l'intégration de ces éléments dans un modèle de transmission nécessiterait d'obtenir des données précises et suffisamment exhaustives.

Deuxièmement, dans la continuité de l'analyse de sensibilité complète qui sera prochainement réalisée, il pourrait être particulièrement utile de réaliser une analyse de la valeur de l'information (VOI) (Minelli and Baio, 2015; Fenwick *et al.*, 2020).

Le principe de l'analyse de la VOI est le suivant. L'incertitude introduit un risque d'erreur dans la prise de décision. Naturellement, acquérir plus d'information sur les éléments incertains et/ou incomplets pourrait permettre de réduire ce risque (coût lié à l'incertitude) et ainsi améliorer les bénéfices attendus de la décision. Obtenir cette information supplémentaire peut toutefois être coûteux (notamment par la mise en place d'études de recherche spécifiques). De ce fait, et avant que des ressources soient investies, les coûts et bénéfices associés doivent être considérés. L'analyse de la VOI fournit donc un cadre pour évaluer ces coûts et bénéfices liés à la réalisation de recherches supplémentaires et constitue, en ce sens, une évaluation formelle de la « valeur de la recherche » (ou de priorisation des investissements de recherche). Dans l'essentiel, cela consiste à comparer les bénéfices et les coûts attendus de l'acquisition d'une nouvelle information (réduction de l'incertitude) afin de déterminer si cela a un sens (économiquement parlant) ou non.

L'analyse de la VOI se place en complément et dans le prolongement d'une analyse de sensibilité probabiliste et intervient en « bout de chaîne » (après les étapes de conceptualisation du modèle de décision, de paramétrisation, et d'analyse de l'incertitude). Elle suit généralement un ensemble d'étapes spécifiques (**Figure 6**). L'analyse de la VOI nécessite ainsi que des distributions de probabilité soient assignées à tous les paramètres incertains.

**Figure 6. Vue d'ensemble des étapes pour conduire et suivre une analyse de la valeur de l'information (VOI)**



Source: Fenwick et al., 2020, *Value in Health*

Notons également que dans l'analyse de la VOI, les bénéfices sont généralement exprimés en termes de bénéfice net (BN), monétaire (BMN) ou de santé (BSN) (estimation monétaire de la valeur attendue de la recherche, qui peut ainsi directement être comparée aux coûts attendus de la recherche). Il s'agit d'une métrique différente de l'ICER pour représenter le problème décisionnel dans l'analyse coût-efficacité, qui est notamment validé par la Haute Autorité de Santé (Haute Autorité de Santé, 2020). Les deux métriques se valent, le BN ayant été proposé pour lever certaines limites liées à l'ICER<sup>15</sup>, et principalement rendre plus simple l'interprétation de l'analyse de sensibilité probabiliste, notamment lorsque plusieurs comparateurs sont pris en compte dans l'évaluation (Briggs, Claxton and Sculpher, 2008; Paulden, 2020a). Néanmoins, contrairement à l'ICER qui est calculé dans un premier temps puis interprété au regard d'une d'une valeur seuil dans un second temps, le BN intègre directement la valeur seuil (disposition à payer) dans son calcul<sup>16</sup>.

<sup>15</sup> L'ICER étant notamment plus laborieux à calculer sur le plan de la technique statistique (en particulier lorsque l'on compare plus de deux stratégies) ; les ICERs peuvent également être plus difficiles à interpréter comparé au BN qui est plus simple d'interprétation ; usage moins facile pour des analyses de sensibilité (en particulier probabilistes) et/ou de scénario, ainsi que pour « classer » les stratégies (Paulden, 2020b).

<sup>16</sup> A ce titre, l'une des justifications souvent avancée pour ne pas utiliser le bénéfice net est que celui-ci nécessite une valeur seuil, qui n'est pas définie dans certains contextes (comme en France). Néanmoins, cela est de plus en

Si l'on se place par exemple dans une situation où l'on souhaite comparer deux stratégies A et B, que  $\Delta C$  ( $\Delta E$ , respectivement) représente la différence de coût (de santé, respectivement) entre les deux stratégies, et où  $\Lambda$  correspond à la disposition à payer pour un gain de santé (seuil coût-efficacité), alors les différentes métriques se calculent de la façon suivante :

*Métrique de l'ICER*

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

*Métrique du bénéfice net*

$$BMN = (\Lambda \times \Delta E) - \Delta C$$

$$BSN = \left( \frac{1}{\Lambda} \times \Delta C \right) - \Delta E$$

Les interprétations du BMN et du BSN sont les mêmes : la stratégie la plus efficiente est celle maximisant le bénéfice net. En termes d'interprétation, dans l'expression du BMN, par exemple :  $(\Lambda \times \Delta E)$  représente la valeur monétaire que la société donne au gain en santé  $\Delta E$ , et  $\Delta C$  correspond à ce qui est payé réellement. Ainsi, si  $(\Lambda \times \Delta E) - \Delta C > 0$  alors l'intervention coûte moins que ce qu'on est prêt à payer (le BNM mesurant le surplus correspondant à cette différence).

Enfin, malgré le manque important d'informations empiriques pour le soutenir, une perspective intéressante sur le plan théorique serait de se pencher vers les possibilités offertes par l'épidémiologie économique (domaine qui se situe à l'intersection entre l'épidémiologie et l'économie). En bref, cette approche cherche notamment à intégrer, dans un modèle de transmission (compartimental ou individu-centré), les comportements d'arbitrage et de prise de décision des individus (Auld, 2003). La question sous-jacente est de savoir comment les individus réagissent face au risque d'une épidémie (ou dans un contexte épidémique donné) et comment ces comportements peuvent par ailleurs avoir des conséquences sur les dynamiques épidémiques (Funk, Salathé and Jansen, 2010). Cette approche peut se révéler utile dans la mesure où l'impact d'interventions dépend fortement des comportements individuels (prise de décision et modification des comportements face à l'information). En d'autres termes, il n'est par exemple pas acquis que l'introduction d'une intervention de réduction des risques soit utilisée et/ou acceptée par la population cible. Néanmoins, les modèles développés pour répondre à ces questions peuvent rapidement être complexes (souvent individu-centrés et intégrant un réseau de contact), et il n'existe pas de réel consensus sur la méthodologie adéquate (Verelst, Willem and Beutels, 2016). Toutefois, pour poursuivre la réflexion sur cette thématique concernant la population des HSH vivant avec le VIH (et étant donné l'importance cruciale de mesures comportementales de réduction des risques souligné par notre travail) : une question particulièrement pertinente est celle du rapport au risque, et notamment la perception du risque lié au VHC et l'acceptabilité quant à des mesures de prévention des HSH vivant avec le VIH (Künzler-Heule *et al.*, 2021).

---

plus discuté et il est tout à fait possible de représenter les résultats de l'analyse coût-efficacité avec le bénéfice net selon différentes valeurs de disposition à payer (en supposant avoir une appréciation minimum de l'intervalle plausible).

## Conclusion

---

Conjointement à la disponibilité des traitements AAD hautement efficaces, les conditions actuelles de dépistage et de prise en charge du VHC parmi les HSH vivant avec le VIH en France ont pu permettre de diminuer le fardeau de l'hépatite C dans cette population. Le recours à une modélisation mathématique de transmission du VHC, associée à une évaluation médico-économique, nous a permis de mettre en évidence les interventions additionnelles susceptibles d'avoir le plus d'impact sur l'épidémie de VHC parmi les HSH vivant avec le VIH et d'être les plus efficaces.

La tendance observée actuellement et mise en évidence par notre travail est encourageante. Néanmoins, des mesures supplémentaires doivent être mises en place pour atteindre l'élimination du VHC dans cette population. En particulier, nous avons évalué dans quelles conditions l'objectif d'élimination fixé par l'OMS (à savoir une réduction de l'incidence de 90% entre 2015 et 2030) pourrait être atteint.

Notre conclusion principale porte sur l'importance de réduire l'exposition au VHC par la mise en place d'interventions de réduction des risques, qui peut par ailleurs se révéler être une stratégie efficace.

Dans le prolongement de notre travail, une vigilance particulière devra être faite sur la dynamique du VHC parmi l'ensemble des HSH (indépendamment de leur statut vis-à-vis du VIH), l'introduction récente du VHC parmi les HSH non porteurs du VIH (en particulier ceux sous PrEP) étant susceptible de compliquer les efforts d'élimination.

## Bibliographie

---

AFEF (2017) 'Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C'. Available at: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/RecommandationsAFEFMars2017.pdf>.

AFEF (2018) 'Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France'. Available at: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf>.

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) (2001) 'Dépistage de l'hépatite C. Populations à dépister et modalités du dépistage. Recommandations du comité d'experts réuni par l'Anaes'. Available at: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hepatite.pdf>.

Amele, S. *et al.* (2019) 'Establishing a hepatitis C continuum of care among HIV/hepatitis C virus-coinfected individuals in EuroSIDA', *HIV medicine*, 20(4), pp. 264–273. doi: 10.1111/hiv.12711.

Auld, M. C. (2003) 'Choices, beliefs, and infectious disease dynamics', *Journal of Health Economics*, 22(3), pp. 361–377. doi: 10.1016/S0167-6296(02)00103-0.

Bacon, B. R. *et al.* (2011) 'Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection', *The New England Journal of Medicine*, 364(13), pp. 1207–1217. doi: 10.1056/NEJMoa1009482.

Bagley, S. C. and Altman, R. B. (2016) 'Computing disease incidence, prevalence and comorbidity from electronic medical records', *Journal of Biomedical Informatics*, 63, pp. 108–111. doi: 10.1016/j.jbi.2016.08.005.

Berg, R. (2009) 'The effectiveness of behavioural and psychosocial HIV/STI prevention interventions for MSM in Europe: A systematic review', *Euro Surveillace: Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 14(48). doi: 10.2807/ese.14.48.19430-en.

Bertram, M. Y. *et al.* (2016) 'Cost-effectiveness thresholds: pros and cons', *Bulletin of the World Health Organization*, 94(12), pp. 925–930. doi: 10.2471/BLT.15.164418.

Blackard, J. T. *et al.* (2008) 'Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem', *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 47(1), pp. 321–331. doi: 10.1002/hep.21902.

Boerekamps, A. *et al.* (2018) 'Declining Hepatitis C Virus (HCV) Incidence in Dutch Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex With Men After Unrestricted Access to HCV Therapy', *Clinical Infectious Diseases*, 66(9), pp. 1360–1365. doi: 10.1093/cid/cix1007.

Boettiger, D. C. *et al.* (2017) 'Hepatitis C testing and re-testing among people attending sexual health services in Australia, and hepatitis C incidence among people with human immunodeficiency virus: analysis of national sentinel surveillance data', *BMC infectious diseases*, 17(1), p. 740. doi: 10.1186/s12879-017-2848-0.

Boettiger, D. C. *et al.* (2020) 'Can Australia Reach the World Health Organization Hepatitis C Elimination Goal by 2025 Among Human Immunodeficiency Virus-positive Gay and Bisexual Men?', *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 70(1), pp. 106–113. doi: 10.1093/cid/ciz164.

Bourne, A. *et al.* (2015) 'Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: findings from a qualitative study', *Sexually Transmitted Infections*, 91(8), pp. 564–568. doi: 10.1136/sextrans-2015-052052.

- Bradshaw, D., Matthews, G. and Danta, M. (2013) 'Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM?', *Current Opinion in Infectious Diseases*, 26(1), pp. 66–72. doi: 10.1097/QCO.0b013e32835c2120.
- Braun, D. L. *et al.* (2020) 'A treatment as prevention trial to eliminate hepatitis C among men who have sex with men living with HIV in the Swiss HIV Cohort Study', *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. doi: 10.1093/cid/ciaa1124.
- Brennan, A., Chick, S. E. and Davies, R. (2006) 'A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies', *Health Economics*, 15(12), pp. 1295–1310. doi: 10.1002/hec.1148.
- Briggs, A. H., Claxton, K. and Sculpher, M. (2008) 'Decision modeling for health economic evaluation', *Oxford University Press*.
- Brouard, C. *et al.* (2015) 'The undiagnosed chronically-infected HCV population in France. Implications for expanded testing recommendations in 2014', *PloS One*, 10(5), p. e0126920. doi: 10.1371/journal.pone.0126920.
- Brouard, C. *et al.* (2017) 'Rapid and large-scale implementation of HCV treatment advances in France, 2007-2015', *BMC infectious diseases*, 17(1), p. 784. doi: 10.1186/s12879-017-2889-4.
- Brouard, C. *et al.* (2020) 'French hepatitis C care cascade: substantial impact of direct-acting antivirals, but the road to elimination is still long', *BMC infectious diseases*, 20(1), p. 759. doi: 10.1186/s12879-020-05478-6.
- Brousselle, A. *et al.* (eds) (2011) 'L'évaluation économique', in *L'évaluation : concepts et méthodes*. Presses de l'Université de Montréal. doi: 10.4000/books.pum.6284.
- Cacoub, P. *et al.* (2015) 'Burden of HIV and hepatitis C co-infection: the changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France', *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 35(1), pp. 65–70. doi: 10.1111/liv.12639.
- Caro, J. J. *et al.* (2012) 'Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1', *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 15(6), pp. 796–803. doi: 10.1016/j.jval.2012.06.012.
- Castray, M. *et al.* (2019) 'THU-391-Impact of early screening and treatment of hepatitis C virus and improvements in risk reduction on HCV transmission among HIV-infected men who have sex with men in France: A modeling approach', *Journal of Hepatology*, 70(1), p. e327. doi: 10.1016/S0618-8278(19)30639-5.
- Castray, M. *et al.* (2020) 'HCV incidence among HIV-infected MSM in France: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort', *27th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*, Boston, Massachusetts.
- Chalouni, M. *et al.* (2021) 'Increased mortality in HIV/HCV-coinfected compared to HCV-monoinfected patients in the DAA era due to non-liver-related death', *Journal of Hepatology*, 74(1), pp. 37–47. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.008.
- Champenois, K. *et al.* (2015) 'Sexually transmitted infection (STI) incidence in men who have sex with men (MSM) followed since primary infection stage in the French ANRS-PRIMO cohort', *IAS 2015. 8th Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention*, July 19-22(Vancouver. Abstract WEPEC634).

Champenois, K. *et al.* (2018) 'Calendar trends in sexual behaviours in a cohort of HIV-infected MSM at the era of treatment as prevention of HIV infection', *AIDS (London, England)*, 32(13), pp. 1871–1879. doi: 10.1097/QAD.0000000000001916.

Charre, C. *et al.* (2018) 'Hepatitis C virus spread from HIV-positive to HIV-negative men who have sex with men', *PloS One*, 13(1), p. e0190340. doi: 10.1371/journal.pone.0190340.

Choo, Q. L. *et al.* (1989) 'Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome', *Science (New York, N.Y.)*, 244(4902), pp. 359–362. doi: 10.1126/science.2523562.

Clement, M. E. *et al.* (2018) 'Hepatitis C Virus Elimination in the Human Immunodeficiency Virus-Coinfected Population: Leveraging the Existing Human Immunodeficiency Virus Infrastructure', *Infectious Disease Clinics of North America*, 32(2), pp. 407–423. doi: 10.1016/j.idc.2018.02.005.

Cossais, S. *et al.* (2019) 'Quality of life in patients with chronic hepatitis C infection: Severe comorbidities and disease perception matter more than liver-disease stage', *PloS One*, 14(5), p. e0215596. doi: 10.1371/journal.pone.0215596.

Cousien, A. *et al.* (2016) 'Hepatitis C treatment as prevention of viral transmission and liver-related morbidity in persons who inject drugs', *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 63(4), pp. 1090–1101. doi: 10.1002/hep.28227.

Cousien, A. *et al.* (2018) 'Effectiveness and cost-effectiveness of interventions targeting harm reduction and chronic hepatitis C cascade of care in people who inject drugs: The case of France', *Journal of Viral Hepatitis*, 25(10), pp. 1197–1207. doi: 10.1111/jvh.12919.

Danta, M. *et al.* (2007) 'Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours', *AIDS (London, England)*, 21(8), pp. 983–991. doi: 10.1097/QAD.0b013e3281053a0c.

Dessaube, C. *et al.* (2019) 'Les antiviraux à action directe dans le traitement de l'hépatite C chronique : retour sur quatre ans de prise en charge par l'assurance maladie (janvier 2014-décembre 2017)', *Bull Epidémiol Hebd*, 24–25, pp. 502–509.

Dessaube, C., Semenzato, L. and Barthélémy, P. (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', *Points de repère*, (52). Available at: [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Points\\_de\\_repere\\_n\\_52\\_-\\_Les\\_antiviraux\\_a\\_action\\_directe\\_dans\\_le\\_traitement\\_de\\_l\\_hepatite\\_C.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_52_-_Les_antiviraux_a_action_directe_dans_le_traitement_de_l_hepatite_C.pdf).

Deuffic-Burban, S. *et al.* (2017) 'Are targeted treatment recommendations in chronic hepatitis C tailored to diagnostic methods of fibrosis?', *Journal of Hepatology*, 66(2), pp. 304–312. doi: 10.1016/j.jhep.2016.10.006.

Deuffic-Burban, S. *et al.* (2018) 'Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France', *Journal of Hepatology*, 69(4), pp. 785–792. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.027.

Dhumeaux, D. (2014) 'Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations.', *Sous la direction du Professeur Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF*.

Dowdle, W. R. (1998) 'The principles of disease elimination and eradication', *Bulletin of the World Health Organization*, 76 Suppl 2, pp. 22–25.

Drummond, M. F. (1997) 'Cost-effectiveness in health and medicine - Gold,MR, Siegel,JE, Russell,LB, Weinstein,MC', *Health Economics*, 6(5), pp. 545–546.



- Eurostat (2019) 'Real GDP per capita'. Available at: [https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg\\_08\\_10/default/table?lang=fr](https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table?lang=fr).
- Fenwick, E. *et al.* (2020) 'Value of Information Analysis for Research Decisions-An Introduction: Report 1 of the ISPOR Value of Information Analysis Emerging Good Practices Task Force', *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 23(2), pp. 139–150. doi: 10.1016/j.jval.2020.01.001.
- Fierer, D. S. (2010) 'Epidemic of Sexually Transmitted Hepatitis C Virus Infection Among HIV-Infected Men', *Current Infectious Disease Reports*, 12(2), pp. 118–125. doi: 10.1007/s11908-010-0088-1.
- Funk, S., Salathé, M. and Jansen, V. A. A. (2010) 'Modelling the influence of human behaviour on the spread of infectious diseases: a review', *Journal of the Royal Society, Interface*, 7(50), pp. 1247–1256. doi: 10.1098/rsif.2010.0142.
- Gamage, D. G. *et al.* (2011) 'Incidence of hepatitis-C among HIV infected men who have sex with men (MSM) attending a sexual health service: a cohort study', *BMC infectious diseases*, 11, p. 39. doi: 10.1186/1471-2334-11-39.
- Garvey, L. J. *et al.* (2021) 'Decline in Hepatitis C Virus (HCV) Incidence in Men Who Have Sex With Men Living With Human Immunodeficiency Virus: Progress to HCV Microelimination in the United Kingdom?', *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(2), pp. 233–238. doi: 10.1093/cid/ciaa021.
- Ghosn, J. *et al.* (2006) 'Increase in hepatitis C virus incidence in HIV-1-infected patients followed up since primary infection', *Sexually Transmitted Infections*, 82(6), pp. 458–460. doi: 10.1136/sti.2006.021493.
- Giordano, T. P. *et al.* (2004) 'Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001', *Archives of Internal Medicine*, 164(21), pp. 2349–2354. doi: 10.1001/archinte.164.21.2349.
- González-Baeza, A. *et al.* (2018) 'Sexualized Drug Use (Chemsex) Is Associated with High-Risk Sexual Behaviors and Sexually Transmitted Infections in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men: Data from the U-SEX GESIDA 9416 Study', *AIDS patient care and STDs*, 32(3), pp. 112–118. doi: 10.1089/apc.2017.0263.
- Graham, C. S. *et al.* (2001) 'Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis', *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 33(4), pp. 562–569. doi: 10.1086/321909.
- Gras, J. *et al.* (2020) 'Early diagnosis and risk factors of acute hepatitis C in high-risk MSM on preexposure prophylaxis', *AIDS*, 34(1), pp. 47–52. doi: 10.1097/QAD.0000000000002364.
- Hagan, H. *et al.* (2015) 'Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men', *AIDS*, 29(17), pp. 2335–2345. doi: 10.1097/QAD.0000000000000834.
- Haute Autorité de Santé (2016) 'Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS'. Available at: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide\\_methodologique\\_\\_choix\\_methodologiques\\_pour\\_lanalyse\\_de\\_limpact\\_budgetaire\\_a\\_la\\_has\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide_methodologique__choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_limpact_budgetaire_a_la_has_.pdf).
- Haute Autorité de Santé (2020) 'Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS'. Available at: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide\\_methodologique\\_evaluation\\_economique\\_has\\_2020\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide_methodologique_evaluation_economique_has_2020_vf.pdf).

- van der Helm, J. J. *et al.* (2011) 'The hepatitis C epidemic among HIV-positive MSM: incidence estimates from 1990 to 2007', *AIDS*, 25(8), pp. 1083–1091. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283471cce.
- Henderson, J. T. *et al.* (2020) *Behavioral Counseling Interventions to Prevent Sexually Transmitted Infections: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) (U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562383/> (Accessed: 22 April 2021).
- Hoornenborg, E. *et al.* (2017) 'MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection', *AIDS (London, England)*, 31(11), pp. 1603–1610. doi: 10.1097/QAD.0000000000001522.
- Huan, X. *et al.* (2013) 'HIV risk-reduction counseling and testing on behavior change of MSM', *PloS One*, 8(7), p. e69740. doi: 10.1371/journal.pone.0069740.
- Ingiliz, P. *et al.* (2017) 'HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe', *Journal of Hepatology*, 66(2), pp. 282–287. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.004.
- Jacobson, I. M. *et al.* (2011) 'Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection', *The New England Journal of Medicine*, 364(25), pp. 2405–2416. doi: 10.1056/NEJMoa1012912.
- Jansen, K. *et al.* (2015) 'High Prevalence and High Incidence of Coinfection with Hepatitis B, Hepatitis C, and Syphilis and Low Rate of Effective Vaccination against Hepatitis B in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men with Known Date of HIV Seroconversion in Germany', *PloS One*, 10(11), p. e0142515. doi: 10.1371/journal.pone.0142515.
- Jin, F. *et al.* (2021) 'Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis', *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 6(1), pp. 39–56. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30303-4.
- Johnson, W. D. *et al.* (2008) 'Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men', *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), p. CD001230. doi: 10.1002/14651858.CD001230.pub2.
- Kermack, W. O. and McKendrick, A. G. (1927) 'A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics', *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, 115(772), pp. 700–721.
- Krauth, C. *et al.* (2019) 'Elimination of hepatitis C virus in Germany: modelling the cost-effectiveness of HCV screening strategies', *BMC infectious diseases*, 19(1), p. 1019. doi: 10.1186/s12879-019-4524-z.
- Künzler-Heule, P. *et al.* (2019) 'Screening HIV-positive men who have sex with men for hepatitis C re-infection risk: is a single question on condom-use enough? A sensitivity analysis', *BMC infectious diseases*, 19(1), p. 821. doi: 10.1186/s12879-019-4456-7.
- Künzler-Heule, P. *et al.* (2021) 'Response to a sexual risk reduction intervention provided in combination with hepatitis C treatment by HIV/HCV co-infected men who have sex with men: a reflexive thematic analysis', *BMC infectious diseases*, 21(1), p. 319. doi: 10.1186/s12879-021-06003-z.
- Kuo, G. *et al.* (1989) 'An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis', *Science (New York, N.Y.)*, 244(4902), pp. 362–364. doi: 10.1126/science.2496467.

- van de Laar, T. J. W. *et al.* (2010) 'Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection', *AIDS (London, England)*, 24(12), pp. 1799–1812. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833c11a5.
- van de Laar, T. *et al.* (2009) 'Evidence of a Large, International Network of HCV Transmission in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men', *Gastroenterology*, 136(5), pp. 1609–1617. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.006.
- Larsen, C. *et al.* (2011) 'Gaining greater insight into HCV emergence in HIV-infected men who have sex with men: the HEPAIG Study', *PloS One*, 6(12), p. e29322. doi: 10.1371/journal.pone.0029322.
- Lau, B., Gange, S. J. and Moore, R. D. (2007) 'Interval and Clinical Cohort Studies: Epidemiological Issues', *AIDS Research and Human Retroviruses*, 23(6), pp. 769–776. doi: 10.1089/aid.2006.0171.
- Launois, R. (2004) 'Évaluation médicoéconomique en psychiatrie', *EMC - Psychiatrie*, 1(1), pp. 1–12. doi: 10.1016/S0246-1072(03)00112-3.
- Lawitz, E. *et al.* (2013) 'Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection', *The New England Journal of Medicine*, 368(20), pp. 1878–1887. doi: 10.1056/NEJMoa1214853.
- Lawitz, E. *et al.* (2015) 'Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis', *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 61(3), pp. 769–775. doi: 10.1002/hep.27567.
- Lazarus, J. V. *et al.* (2017) 'Micro-elimination - A path to global elimination of hepatitis C', *Journal of Hepatology*, 67(4), pp. 665–666. doi: 10.1016/j.jhep.2017.06.033.
- Linas, B. P. *et al.* (2012) 'Cost-effective screening for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men', *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 55(2), pp. 279–290. doi: 10.1093/cid/cis382.
- Liu, Y. *et al.* (2018) 'Peer counselling versus standard-of-care on reducing high-risk behaviours among newly diagnosed HIV-positive men who have sex with men in Beijing, China: a randomized intervention study', *Journal of the International AIDS Society*, 21(2). doi: 10.1002/jia2.25079.
- MacGregor, L. *et al.* (2017) 'Behavioural, not biological, factors drive the HCV epidemic among HIV-positive MSM: HCV and HIV modelling analysis including HCV treatment-as-prevention impact', *International Journal of Epidemiology*, 46(5), pp. 1582–1592. doi: 10.1093/ije/dyx075.
- Macgregor, L. *et al.* (2020) 'Scaling up screening and treatment for elimination of hepatitis C among men who have sex with men in the era of HIV pre-exposure prophylaxis', *EClinicalMedicine*, 19, p. 100217. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.11.010.
- Maheshwari, A., Ray, S. and Thuluvath, P. J. (2008) 'Acute hepatitis C', *Lancet (London, England)*, 372(9635), pp. 321–332. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61116-2.
- Marcus, U. *et al.* (2021) 'Changes in the prevalence of self-reported sexually transmitted bacterial infections from 2010 and 2017 in two large European samples of men having sex with men-is it time to re-evaluate STI-screening as a control strategy?', *PloS One*, 16(3), p. e0248582. doi: 10.1371/journal.pone.0248582.
- Marin, J.-M. *et al.* (2012) 'Approximate Bayesian computational methods', *Statistics and Computing*, 22(6), pp. 1167–1180. doi: 10.1007/s11222-011-9288-2.

- Marshall, A., Cunningham, E. B., *et al.* (2018) 'Restrictions for reimbursement of interferon-free direct-acting antiviral drugs for HCV infection in Europe', *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 3(2), pp. 125–133. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30284-4.
- Marshall, A., Pawlotsky, J.-M., *et al.* (2018) 'The removal of DAA restrictions in Europe - One step closer to eliminating HCV as a major public health threat', *Journal of Hepatology*, 69(5), pp. 1188–1196. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.016.
- Martin, N. K. *et al.* (2016) 'Can Hepatitis C Virus (HCV) Direct-Acting Antiviral Treatment as Prevention Reverse the HCV Epidemic Among Men Who Have Sex With Men in the United Kingdom? Epidemiological and Modeling Insights', *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 62(9), pp. 1072–1080. doi: 10.1093/cid/ciw075.
- Martin, N. K. *et al.* (2019) 'Eliminating Hepatitis C Virus Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men in Berlin: A Modeling Analysis', *The Journal of Infectious Diseases*, 220(10), pp. 1635–1644. doi: 10.1093/infdis/jiz367.
- Marty, L. *et al.* (2018) 'Revealing geographical and population heterogeneity in HIV incidence, undiagnosed HIV prevalence and time to diagnosis to improve prevention and care: estimates for France', *Journal of the International AIDS Society*, 21(3), p. e25100. doi: 10.1002/jia2.25100.
- Mary-Krause, M. *et al.* (2014) 'Cohort Profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4)', *International Journal of Epidemiology*, 43(5), pp. 1425–1436. doi: 10.1093/ije/dyu002.
- Micallef, J. M., Kaldor, J. M. and Dore, G. J. (2006) 'Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies', *Journal of Viral Hepatitis*, 13(1), pp. 34–41. doi: 10.1111/j.1365-2893.2005.00651.x.
- Minelli, C. and Baio, G. (2015) 'Value of Information: A Tool to Improve Research Prioritization and Reduce Waste', *PLoS medicine*, 12(9), p. e1001882. doi: 10.1371/journal.pmed.1001882.
- Ministère de la Santé et des Sports (2009) 'Plan national de lutte contre les hépatites B et C (2009-2012)', Paris (Ministère de la Santé et des Sports). Available at: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_national\\_Hepatites.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatites.pdf).
- Moreno, G. A. *et al.* (2017) 'Value of Comprehensive HCV Treatment among Vulnerable, High-Risk Populations', *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 20(6), pp. 736–744. doi: 10.1016/j.jval.2017.01.015.
- Morlat, P. (2017) 'Co-infections par les virus des hépatites', in *Prise en charge du VIH – Recommandations du groupe d'experts*. Available at: [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/07/experts-vih\\_co-infections.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/07/experts-vih_co-infections.pdf).
- Morlat, P. (2018) 'Prévention et dépistage', in *Prise en charge du VIH – Recommandations du groupe d'experts*. Available at: [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/04/experts-vih\\_prevention-depistage.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/04/experts-vih_prevention-depistage.pdf).
- Murray, C. J. L. *et al.* (2003) 'Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk', *Lancet (London, England)*, 361(9359), pp. 717–725. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12655-4.
- Newsum, A. M. *et al.* (2020) 'Incidence of HCV reinfection among HIV-positive MSM and its association with sexual risk behavior: a longitudinal analysis', *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. doi: 10.1093/cid/ciaa645.

- Nguyen, T. *et al.* (2019) 'Shared HCV Transmission Networks Among HIV-1-Positive and HIV-1-Negative Men Having Sex With Men by Ultradeep Sequencing', *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 82(1), pp. 105–110. doi: 10.1097/QAI.0000000000002099.
- Opstaele, L. *et al.* (2019) 'Who to screen for hepatitis C? A cost-effectiveness study in Belgium of comprehensive hepatitis C screening in four target groups', *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 82(3), pp. 379–387.
- Papot, E. *et al.* (2017) 'Budget impact of antiretroviral therapy in a French clinic cohort', *AIDS (London, England)*, 31(9), pp. 1271–1279. doi: 10.1097/QAD.0000000000001467.
- Parlati, L., Hollande, C. and Pol, S. (2020) 'Treatment of hepatitis C virus infection', *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, p. 101578. doi: 10.1016/j.clinre.2020.11.008.
- Parsons, J. T. *et al.* (2018) 'Testing the Efficacy of Combined Motivational Interviewing and Cognitive Behavioral Skills Training to Reduce Methamphetamine Use and Improve HIV Medication Adherence Among HIV-Positive Gay and Bisexual Men', *AIDS and behavior*, 22(8), pp. 2674–2686. doi: 10.1007/s10461-018-2086-5.
- Paulden, M. (2020a) 'Calculating and Interpreting ICERs and Net Benefit', *Pharmacoeconomics*, 38(8), pp. 785–807. doi: 10.1007/s40273-020-00914-6.
- Paulden, M. (2020b) 'Why it's Time to Abandon the ICER', *Pharmacoeconomics*, 38(8), pp. 781–784. doi: 10.1007/s40273-020-00915-5.
- Pawlotsky, J.-M. *et al.* (2015) 'From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure', *Journal of Hepatology*, 62(1 Suppl), pp. S87-99. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.006.
- Pol, S. *et al.* (2021) 'Impact of extending DAA availability in France: a five-year overview (2015-2019) of data from French administrative healthcare databases (SNDS)', *Paris Hepatology Conference (PHC)*, Paris, France.
- Polaris Observatory HCV Collaborators (2017) 'Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study', *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 2(3), pp. 161–176. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
- Poordad, F. *et al.* (2011) 'Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection', *The New England Journal of Medicine*, 364(13), pp. 1195–1206. doi: 10.1056/NEJMoa1010494.
- Popping, S., Hulleger, S. J., *et al.* (2019) 'Early treatment of acute hepatitis C infection is cost-effective in HIV-infected men-who-have-sex-with-men', *PloS One*, 14(1), p. e0210179. doi: 10.1371/journal.pone.0210179.
- Popping, S., Nichols, B., *et al.* (2019) 'Targeted HCV core antigen monitoring among HIV-positive men who have sex with men is cost-saving', *Journal of Virus Eradication*, 5(4), pp. 179–190.
- Pradat, P. *et al.* (2018) 'Incidence of new hepatitis C virus infection is still increasing in French MSM living with HIV', *AIDS (London, England)*, 32(8), pp. 1077–1082. doi: 10.1097/QAD.0000000000001789.
- Pufall, E. L. *et al.* (2018) 'Sexualized drug use ('chemsex') and high-risk sexual behaviours in HIV-positive men who have sex with men', *HIV medicine*, 19(4), pp. 261–270. doi: 10.1111/hiv.12574.
- Ragonnet, R. *et al.* (2017) 'Estimating the Time to Diagnosis and the Chance of Spontaneous Clearance During Acute Hepatitis C in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals', *Open Forum Infectious Diseases*, 4(1), p. ofw235. doi: 10.1093/ofid/ofw235.

- Ramière, C. *et al.* (2019) 'Patterns of Hepatitis C Virus Transmission in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected and HIV-negative Men Who Have Sex With Men', *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 69(12), pp. 2127–2135. doi: 10.1093/cid/ciz160.
- Rassen, J. A. *et al.* (2019) 'Measuring prevalence and incidence of chronic conditions in claims and electronic health record databases', *Clinical Epidemiology*, 11, pp. 1–15. doi: 10.2147/CLEP.S181242.
- Reback, C. J. *et al.* (2019) 'Theory-Based Text-Messaging to Reduce Methamphetamine Use and HIV Sexual Risk Behaviors Among Men Who Have Sex with Men: Automated Unidirectional Delivery Outperforms Bidirectional Peer Interactive Delivery', *AIDS and behavior*, 23(1), pp. 37–47. doi: 10.1007/s10461-018-2225-z.
- Reback, C. J., Fletcher, J. B. and Leibowitz, A. A. (2019) 'Cost effectiveness of text messages to reduce methamphetamine use and HIV sexual risk behaviors among men who have sex with men', *Journal of Substance Abuse Treatment*, 100, pp. 59–63. doi: 10.1016/j.jsat.2019.02.006.
- Rockstroh, J. K. and Boesecke, C. (2020) 'Hepatitis C Virus Treatment as Prevention: Challenges and Opportunities in Men Who Have Sex With Men', *The Journal of Infectious Diseases*, 222(Supplement\_9), pp. S782–S788. doi: 10.1093/infdis/jiaa096.
- Roux, P. *et al.* (2016) 'Innovative community-based educational face-to-face intervention to reduce HIV, hepatitis C virus and other blood-borne infectious risks in difficult-to-reach people who inject drugs: results from the ANRS-AERLI intervention study', *Addiction (Abingdon, England)*, 111(1), pp. 94–106. doi: 10.1111/add.13089.
- Safren, S. A. *et al.* (2021) 'Strengthening resilience to reduce HIV risk in Indian MSM: a multicity, randomised, clinical efficacy trial', *The Lancet. Global Health*, 9(4), pp. e446–e455. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30547-7.
- Salazar-Vizcaya, L. *et al.* (2016) 'Hepatitis C virus transmission among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men: Modeling the effect of behavioral and treatment interventions', *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(6), pp. 1856–1869. doi: 10.1002/hep.28769.
- Salazar-Vizcaya, L. *et al.* (2018) 'On the potential of a short-term intensive intervention to interrupt HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men: A mathematical modelling study', *Journal of Viral Hepatitis*, 25(1), pp. 10–18. doi: 10.1111/jvh.12752.
- Salazar-Vizcaya, L. *et al.* (2019) 'Changing Trends in International Versus Domestic HCV Transmission in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men: A Perspective for the Direct-Acting Antiviral Scale-Up Era', *The Journal of Infectious Diseases*, 220(1), pp. 91–99. doi: 10.1093/infdis/jiz069.
- van Santen, D. K. *et al.* (2017) 'Lack of decline in hepatitis C virus incidence among HIV-positive men who have sex with men during 1990–2014', *Journal of Hepatology*, 67(2), pp. 255–262. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.038.
- Schmidt, A. J. *et al.* (2011) 'Trouble with bleeding: risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany--a case-control study', *PloS One*, 6(3), p. e17781. doi: 10.1371/journal.pone.0017781.
- Schwarzinger, M. *et al.* (2013) 'Lifetime costs attributable to chronic hepatitis C from the French healthcare perspective (ANRS N°12188)', *Journal of Hepatology*, 58, pp. S21–S22. doi: 10.1016/S0168-8278(13)60051-3.

- Scott, N. *et al.* (2018) 'Eliminating hepatitis C virus as a public health threat among HIV-positive men who have sex with men: a multi-modelling approach to understand differences in sexual risk behaviour', *Journal of the International AIDS Society*, 21(1). doi: 10.1002/jia2.25059.
- Sikavi, C. *et al.* (2018) 'Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection in the era of direct-acting antiviral agents: No longer a difficult-to-treat population', *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67(3), pp. 847–857. doi: 10.1002/hep.29642.
- Skaathun, B. *et al.* (2020) 'What is needed to achieve HCV microelimination among HIV-infected populations in Andalusia, Spain: a modeling analysis', *BMC infectious diseases*, 20(1), p. 588. doi: 10.1186/s12879-020-05285-z.
- Sloan, C. E. *et al.* (2012) 'Newer drugs and earlier treatment: impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults', *AIDS (London, England)*, 26(1), pp. 45–56. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834dce6e.
- Smit, C. *et al.* (2021) 'HCV micro-elimination in individuals with HIV in the Netherlands 4 years after universal access to direct-acting antivirals: a retrospective cohort study', *The lancet. HIV*, 8(2), pp. e96–e105. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30301-5.
- Smith, C. J. *et al.* (2014) 'Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration', *Lancet (London, England)*, 384(9939), pp. 241–248. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60604-8.
- Sommen, C. *et al.* (2018) 'Time location sampling in men who have sex with men in the HIV context: the importance of taking into account sampling weights and frequency of venue attendance', *Epidemiology and Infection*, 146(7), pp. 913–919. doi: 10.1017/S0950268818000675.
- Supervie, V. *et al.* (2016) 'Looking Beyond the Cascade of HIV Care to End the AIDS Epidemic: Estimation of the Time Interval From HIV Infection to Viral Suppression', *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 73(3), pp. 348–355. doi: 10.1097/QAI.0000000000001120.
- Taylor, L. E., Swan, T. and Matthews, G. V. (2013) 'Management of hepatitis C virus/HIV coinfection among people who use drugs in the era of direct-acting antiviral-based therapy', *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57 Suppl 2, pp. S118–124. doi: 10.1093/cid/cit326.
- Tengs, T. O. and Lin, T. H. (2002) 'A meta-analysis of utility estimates for HIV/AIDS', *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*, 22(6), pp. 475–481. doi: 10.1177/0272989X02238300.
- The European Treatment Network for HIV, Hepatitis and Global Infectious Diseases (NEAT-ID) consensus panel (2020) 'Recently acquired and early chronic hepatitis C in MSM: Recommendations from the European treatment network for HIV, hepatitis and global infectious diseases consensus panel', *AIDS (London, England)*, 34(12), pp. 1699–1711. doi: 10.1097/QAD.0000000000002622.
- Thein, H.-H. *et al.* (2008a) 'Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression', *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 48(2), pp. 418–431. doi: 10.1002/hep.22375.
- Thein, H.-H. *et al.* (2008b) 'Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis', *AIDS (London, England)*, 22(15), pp. 1979–1991. doi: 10.1097/QAD.0b013e32830e6d51.
- Thomson, E. C. *et al.* (2011) 'Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men', *Gut*, 60(6), pp. 837–845. doi: 10.1136/gut.2010.217166.

- Tomkins, A., George, R. and Kliner, M. (2019) 'Sexualised drug taking among men who have sex with men: a systematic review', *Perspectives in Public Health*, 139(1), pp. 23–33. doi: 10.1177/1757913918778872.
- Verelst, F., Willem, L. and Beutels, P. (2016) 'Behavioural change models for infectious disease transmission: a systematic review (2010-2015)', *Journal of the Royal Society, Interface*, 13(125). doi: 10.1098/rsif.2016.0820.
- Virlogeux, V. *et al.* (2017) 'Modeling HIV-HCV coinfection epidemiology in the direct-acting antiviral era: the road to elimination', *BMC medicine*, 15(1), p. 217. doi: 10.1186/s12916-017-0979-1.
- Visseaux, B. *et al.* (2020) 'Phylogenetic investigation of HCV-4d epidemic in Paris MSM HIV population reveals a still active outbreak and a strong link to the Netherlands', *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(6), p. 785.e1-785.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2020.01.034.
- Weill-Barillet, L. *et al.* (2016) 'Hepatitis C virus and HIV seroprevalences, sociodemographic characteristics, behaviors and access to syringes among drug users, a comparison of geographical areas in France, ANRS-Coquelicot 2011 survey', *Revue D'épidémiologie Et De Santé Publique*, 64(4), pp. 301–312. doi: 10.1016/j.respe.2015.10.003.
- Weinstein, M. C., Torrance, G. and McGuire, A. (2009) 'QALYs: the basics', *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 12 Suppl 1, pp. S5-9. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00515.x.
- Westbrook, R. H. and Dusheiko, G. (2014) 'Natural history of hepatitis C', *Journal of Hepatology*, 61(1 Suppl), pp. S58-68. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012.
- World Health Organization (2016) 'Global Health Sector Strategy On Viral Hepatitis 2016-2021, Towards Ending Viral Hepatitis', *Geneva, Switzerland: World Health Organization*.
- Zahnd, C. *et al.* (2016) 'Modelling the impact of deferring HCV treatment on liver-related complications in HIV coinfecting men who have sex with men', *Journal of Hepatology*, 65(1), pp. 26–32. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.030.
- Zeuzem, S. *et al.* (2011) 'Telaprevir for retreatment of HCV infection', *The New England Journal of Medicine*, 364(25), pp. 2417–2428. doi: 10.1056/NEJMoa1013086.