



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**TESTS PHÉNOTYPIQUES ET TESTS GÉNOTYPIQUES DE
DETERMINATION DU TROPISME DU VIH-1 ET TRAITEMENT PAR
ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR CCR5**

AVIS SUR LES ACTES

Classement NABM : non classé – Code : non codé

Juillet 2009

Service évaluation des actes professionnels

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **juillet 2009**

© Haute Autorité de Santé – **2009**

L'ÉQUIPE

Ce rapport d'évaluation a été réalisé par le M. le Dr Gonzalo MARTINEZ ZAVALA, chef de projet au service évaluation des actes professionnels.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mme Mireille EKLO.

Pour tout contact au sujet de ce document :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

Courriel : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels
Chef de service, Mme le Dr Sun Hae LEE-ROBIN
Adjoint au chef de service, M. le Dr Denis Jean DAVID, docteur ès sciences

TABLE DES MATIÈRES

L'ÉQUIPE	3
PRÉAMBULE	5
TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION : « TESTS DE DETERMINATION DU TROPISME DU VIH-1 ET TRAITEMENT PAR ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR CCR5 »	6
I. CONTEXTE	6
I.1 Mécanisme d'entrée du VIH	6
I.2 Importance du tropisme viral dans l'infection par VIH	6
I.3 Maraviroc, antagoniste sélectif du récepteur CCR5	6
<i>I.3.1 Mécanisme d'action et efficacité du maraviroc</i>	<i>6</i>
<i>I.3.2 Détermination du tropisme viral préalable au traitement par maraviroc</i>	<i>6</i>
<i>I.3.3 Détermination du tropisme viral en situation d'échec thérapeutique avec une combinaison d'antirétroviraux comprenant le maraviroc</i>	<i>7</i>
I.4 Contexte réglementaire :	7
II. MÉTHODE D'ÉVALUATION	7
II.1 Analyse critique des données de la littérature	7
II.2 Groupe de travail :	8
III. RESULTATS DE L'ÉVALUATION	8
III.1 Tests phénotypiques	8
<i>III.1.1 Test phénotypique historique – MT2</i>	<i>8</i>
<i>III.1.2 Tests phénotypiques à virus recombinants</i>	<i>8</i>
III.2 Tests génotypiques	9
<i>III.2.1 Performance diagnostique</i>	<i>10</i>
<i>III.2.2 Détection des souches minoritaires</i>	<i>10</i>
<i>III.2.3 Taux de non réponses</i>	<i>10</i>
<i>III.2.4 Aspects organisationnels</i>	<i>10</i>
III.3 Tests de tropisme et échec thérapeutique aux antagonistes du récepteur CCR5	11
III.4 Contrôle qualité	11
III.5 Population cible des tests de tropisme	11
IV. CONCLUSIONS	11
IV.1 Indications	11
<i>IV.1.1 Préalable au traitement par inhibiteur du récepteur CCR5</i>	<i>11</i>
<i>IV.1.2 Situation d'échec thérapeutique</i>	<i>11</i>
IV.2 Contrôle qualité	11
IV.3 Tests phénotypiques	12
<i>IV.3.1 Performances</i>	<i>12</i>
<i>IV.3.2 Aspects organisationnels</i>	<i>12</i>
IV.4 Tests Génotypiques	12
<i>IV.4.1 Performances</i>	<i>12</i>
<i>IV.4.2 Aspects organisationnels</i>	<i>13</i>
CONCLUSION SUR LE SA ET L'ASA	14
AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE	15

PRÉAMBULE

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de Santé (HAS) évalue le service attendu (SA) des actes professionnels puis, rend un avis quant à leur inscription, à la modification de leur condition d'inscription ou à leur radiation de la liste prévue à l'article L.162-1-7 du Code de la sécurité sociale (CSS), c'est-à-dire la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie. L'avis de la HAS est notamment transmis à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) qui prend la décision d'inscrire, de modifier les conditions d'inscription ou de radier les actes.

L'évaluation du service attendu prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en terme d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du service attendu sont définis dans l'article R.162-52-1 du CSS.

Cet article précise également que doit être appréciée l'amélioration du service attendu (ASA), c'est-à-dire le bénéfice supplémentaire apporté par l'acte évalué par rapport aux techniques alternatives déjà existantes.

Ce document contient les avis relatifs au service attendu et à l'amélioration du service attendu des actes ci-dessous et à leur inscription à la liste des actes prévue à l'article L.162-1-7 du CSS :

- « Détermination du tropisme viral du VIH-1 par test phénotypique à virus recombinant » ;
- « Détermination du tropisme viral du VIH-1 par test génotypique ».

Ces avis s'appuient sur l'argumentaire et les conclusions du rapport d'évaluation technologique « Tests de détermination du tropisme du VIH-1 et traitement par antagoniste du récepteur CCR5 » (juillet 2009) de la HAS dont le texte court figure ci-après. Ce rapport est disponible sur le site de la HAS.

TEXTE COURT DU RAPPORT D’EVALUATION : « TESTS DE DETERMINATION DU TROPISME DU VIH-1 ET TRAITEMENT PAR ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR CCR5 »

Ce rapport évalue les tests de tropisme dans le cadre du traitement par antagoniste du récepteur CCR5.

I. CONTEXTE

I.1 Mécanisme d’entrée du VIH

L’entrée du VIH-1 dans la cellule hôte est une étape hautement régulée de son cycle vital. La glycoprotéine virale gp120 possède un domaine de liaison au récepteur CD4, qui constitue le récepteur principal du virus. La fixation de la gp120 au CD4 conditionne l’ensemble des étapes suivantes permettant la pénétration de la nucléocapside virale dans le lymphocyte, mais n’est pas suffisante : un corécepteur est nécessaire pour permettre l’entrée du virus. Seuls deux corécepteurs ont été identifiés comme étant impliqués *in vivo*, les récepteurs CCR5 et CXCR4. Les souches de VIH peuvent utiliser comme corécepteur la molécule CCR5 (souches dites à **tropisme R5**), la molécule CXCR4 (souches dites à **tropisme X4**), soit indifféremment l’une ou l’autre molécule (souches dites à **tropisme double X4R5**). Par ailleurs, ces différentes souches virales peuvent coexister chez un même patient (dans ce cas, les échantillons plasmatiques de ces patients sont dits à **tropisme mixte**). Il est en général impossible de distinguer les prélèvements à tropisme mixte des prélèvements à tropisme double ; c’est pourquoi on désigne ces échantillons comme étant à **tropisme double/mixte**.

I.2 Importance du tropisme viral dans l’infection par VIH

L’utilisation du corécepteur par les souches du VIH (R5 ou X4) définit en grande partie sa capacité cytopathique, sa cinétique de réplication et le tropisme cellulaire du virus. L’utilisation du corécepteur apparaît liée au pouvoir infectieux du virus. Les souches X4 sont associées à une progression plus rapide vers le stade de SIDA. La majorité des patients VIH + sont initialement infectés par des souches R5 ce qui suggère un possible avantage de ces souches dans les mécanismes de transmission.

I.3 Maraviroc, antagoniste sélectif du récepteur CCR5

I.3.1 Mécanisme d’action et efficacité du maraviroc

Le maraviroc est une petite molécule, antagoniste sélectif et réversible du récepteur CCR5.

Le maraviroc a été plus efficace que le placebo sur 1076 patients infectés par des virus VIH-1 détectés à tropisme R5 dans deux essais pivots.

Ce médicament n’a pas démontré la même efficacité chez des patients infectés par des virus VIH détectés à tropisme double / mixte.

I.3.2 Détermination du tropisme viral préalable au traitement par maraviroc

Avant de traiter par maraviroc, il est donc nécessaire de confirmer qu’il n’est pas détecté de virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double/mixte sur un échantillon sanguin récent. Le test utilisé dans les études pivots pour l’obtention de l’AMM est un test phénotypique à virus recombinants, le test Trofile™ de chez Monogram.

I.3.3 Détermination du tropisme viral en situation d'échec thérapeutique avec une combinaison d'antirétroviraux comprenant le maraviroc

L'échec du traitement comprenant le maraviroc s'est associé dans les essais pivots à la détection de virus VIH-1 à tropisme X4 ou double/mixte. La réalisation d'un test de tropisme doit donc être évaluée dans cette situation afin d'orienter la décision thérapeutique.

I.4 Contexte réglementaire :

La spécialité pharmaceutique Celsenti® (dont le principe actif est le maraviroc) est le premier médicament de la classe des antagonistes du récepteur CCR5 à obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cette AMM a été accordée après procédure centralisée de l'Agence européenne du médicament le 18 septembre 2007.

Le maraviroc en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 chez l'adulte prétraité par des antirétroviraux.

Le 11 juin 2008, la commission de la transparence de la HAS a rendu un avis favorable à son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

II. MÉTHODE D'ÉVALUATION

La méthode proposée par la HAS pour évaluer les tests de tropisme du VIH-1 est fondée sur les données scientifiques identifiées et la position des professionnels réunis dans un groupe de travail.

II.1 Analyse critique des données de la littérature

La recherche bibliographique a été effectuée sur les bases de données Medline, Embase, Cochrane.

Un total de 26 études ont été retenues sur au moins un des critères suivants : essais de validation de laboratoire, études randomisées, études comparatives tests génotypiques versus tests phénotypique (ces essais ont pour variable principale la concordance de résultats); soit 9 études comparatives et 17 études de validation. Aucune étude randomisée comparant les résultats des tests génotypiques et phénotypiques dans le cadre de l'administration du maraviroc et ayant pour variable principale l'efficacité du traitement n'a été identifiée.

Les critères suivants ont été retenus pour évaluer l'efficacité des tests de tropisme :

- La performance diagnostique : la capacité à classer correctement les différents isolats clonaux présents dans les échantillons : sensibilité et spécificité du test.
- Le taux de non-réponse. Ce taux de non réponse correspond au pourcentage d'échantillons testés pour lesquels il est impossible de rendre un résultat ou qui aboutissent à des résultats inexploitable. Ces non-réponses peuvent être dues à différentes raisons comme par exemple, une charge virale insuffisante qui peut induire un échec des techniques de biologie moléculaire ; des erreurs d'extraction, des lignées cellulaires instables...
- L'aptitude à détecter les quasi-espèces ou souches minoritaires à tropisme X4 ou double. Les populations virales minoritaires présentes ne sont pas détectées par les tests de tropisme en dessous d'un seuil qui est différent pour chaque test. Ces variants minoritaires peuvent émerger en raison de leur avantage répliatif si le traitement antirétroviral n'est pas suppressif. Cette variable est donc essentielle et peut être impliquée dans l'échec thérapeutique.

II.2 Groupe de travail :

La position d'un groupe composé de 7 experts en virologie, médecine interne, infectiologie et immunologie clinique a été recueillie lors d'une réunion de travail.

III. RESULTATS DE L'ÉVALUATION

III.1 Tests phénotypiques

Les tests phénotypiques déterminent le tropisme en évaluant la capacité des virus du patient (ou des pseudo-virus produits à partir de ceux-ci) à infecter des lignées cellulaires n'exprimant qu'un seul des deux corécepteurs du VIH (CCR5 ou CXCR4).

III.1.1 Test phénotypique historique – MT2

Ce test se base sur la co-culture des cellules mononucléées plasmatiques (PBMC) du patient avec des cellules MT2 (qui ne présentent que le corécepteur CXCR4).

Il n'existe que peu de données d'efficacité sur ce test. En se basant sur l'avis d'experts, l'utilisation de cette technique en pratique courante est limitée par ses contraintes techniques. En effet, cette technique nécessite des charges virales (CV) élevées (> 5000 c/ml) et les patients sous traitement antirétroviral présentent des CV de plus en plus basses, même en cas d'échec thérapeutique.

III.1.2 Tests phénotypiques à virus recombinants

Ces techniques se basent sur la production de virus recombinants à partir des virus VIH plasmatiques du patient ; la capacité à infecter des lignées cellulaires n'exprimant qu'un seul corécepteur (CCR5 ou CXCR4) détermine le tropisme des virus recombinants.

III.1.2.1 Trofile™

Trofile™ a démontré être suffisamment fiable pour administrer le Maraviroc, puisque ce médicament a été efficace chez les patients détectés R5 par ce test lors des essais d'AMM.

Performance diagnostique

En l'absence de test de référence, aucune donnée de sensibilité et spécificité n'est disponible.

Malgré la fiabilité démontrée, l'analyse phylogénique rétrospective des souches de patients en échec de maraviroc a démontré que le test Trofile™ peut donner un résultat R5 chez des patients infectés par des populations virales doubles.

Détection des souches minoritaires :

TROFILE™ détecte les souches minoritaires à tropisme X4 ou double si elles représentent plus de 5 % à 10% des souches virales de l'échantillon testé. Le seuil de détection a été déterminé sur des échantillons calibrés avec des proportions décroissantes de souches à tropisme X4 ou double. Ce seuil ne reflète qu'en partie la capacité de détection des souches minoritaires présentes chez un patient.

Taux de non-réponse :

Le taux d'échantillons non-concluants (2,5 à 28%) au sein des essais retenus peut s'expliquer en partie par la complexité de la technique. En ce qui concerne les réponses en fonction de la charge virale, cette technique nécessite une charge virale du patient supérieure à 1000 copies par ml.

III.1.2.2 Autres tests phénotypiques à virus recombinants

Trois autres tests ont été identifiés :

- VIRCO BVBA ®, développé par un laboratoire privé en Belgique ; aucune donnée de commercialisation en France ;
- Phenoscript ®, développé par un laboratoire privé en France, mais non encore commercialisé.
- Un test développé par un laboratoire hospitalier en France est disponible (Laboratoire de Virologie de Toulouse).

Peu de données fiables sont disponibles sur ces tests.

Performance diagnostique

Aucune donnée de sensibilité/spécificité ou sur leur utilisation dans le cadre de l'administration du maraviroc n'est disponible.

Détection des souches minoritaires

Phenoscript ® présenterait (d'après les résumés des publications) un seuil de détection de 5 à 10%. Le test de Virco BVBA ® détecte des populations minoritaires jusqu'à 10% pour des charges virales supérieures à 100 000 copies par ml.

La technique mise en place dans le laboratoire de virologie de Toulouse indique un seuil de détection de 5 à 10 % de souches minoritaires X4.

Taux de non réponse

Avec des échantillons dont la CV était supérieure à 400 copies/ml, le taux de non réponses du test du laboratoire de Toulouse a été de 1,9%. Ce taux de non réponses a été sur une étude de 3,2% pour Phenoscript et de 0% pour Virco BVBA.

Aucun des tests cités n'ont de données publiées sur le taux de réponses en fonction de la charge virale. D'après deux résumés de présentations de congrès, Phenoscript rendrait 94 % de réponses pour des échantillons dont les charges virales (CV) > 1000 copies / ml.

III.1.2.3 Aspects organisationnels

Disponibilité :

Il est nécessaire de réaliser ces tests dans un laboratoire avec un confinement de niveau 3, ce qui limite le nombre de laboratoires susceptibles de les réaliser.

Seuls Trofile™ et le test du CHU de Toulouse sont disponibles actuellement. Cependant, le test Trofile™ n'est réalisé que dans un laboratoire de la compagnie Monogram situé aux Etats Unis d'Amérique (EUA), ce qui nécessite l'envoi des échantillons plasmatiques aux EUA, posant donc des problèmes organisationnels.

Délai de rendu des résultats :

Il n'y a pas de données publiées. D'après les experts consultés, le délai de rendu du résultat du test Trofile™ est en moyenne de 3 semaines. Sur avis d'experts, ce délai pourrait être similaire pour les autres tests phénotypiques à virus recombinants.

III.2 Tests génotypiques

La technique génotypique de détermination du tropisme viral se base sur le même principe des tests génotypiques de résistance aux anti-rétroviraux : à partir de la séquence de l'ARN viral, des algorithmes informatiques permettent de prédire le phénotype du virus.

Une amplification puis un séquençage des boucles V3 de la gp120 des virus plasmatiques du patient constituent la première étape.

Différents algorithmes sont appliqués pour déterminer une probabilité du tropisme viral du patient en fonction des séquences amplifiées.

III.2.1 Performance diagnostique

Les algorithmes génotypiques comparés aux tests phénotypiques ont présenté une bonne concordance globale. Néanmoins, on observe des performances diagnostiques très différentes en fonction de l'essai. Les tests comparateurs ainsi que les caractéristiques des patients étaient différents pour chaque étude. Cette hétérogénéité ne permet pas d'exprimer sous forme d'un résultat unique les données des différentes études. Dans ces essais, la sensibilité a varié de 10 % à 93% et la spécificité de 58 à 94%. La sensibilité et la spécificité les plus basses ont été observées pour l'algorithme Geno2Pheno dans deux études utilisant des comparateurs différents (le test MT2 et Trofile™ respectivement)

Le résultat le plus performant décrit dans une étude récente avec un algorithme amélioré montre une sensibilité de 93%, et une spécificité de 71%, comparé à Trofile™.

Une étude (34 échantillons) semble montrer l'intérêt de la réalisation de ces tests sur les provirus des cellules mononuclées plasmatiques par rapport aux virus plasmatiques (la sensibilité a augmenté de 50 % à 83 %).

III.2.2 Détection des souches minoritaires

Une seule étude a réalisé un étalonnage des résultats obtenus avec des algorithmes informatiques en fonction du pourcentage de populations minoritaires X4 et R5X4. Le seuil de détection se situe selon cette étude aux alentours de 20%. Cette donnée semble confirmée par le rapport d'experts sur la prise en charge des patients infectés par le VIH : après une expérience ample de tests génotypiques de résistance, on estime que les méthodes de séquençage ne permettent pas la détection de sous-populations minoritaires au-dessous d'un seuil correspondant à 20 % de la population virale globale. Ce qui veut dire qu'en dessous de ce seuil les souches minoritaires potentiellement résistantes ne sont pas détectées.

III.2.3 Taux de non réponses

Le taux de non réponses oscille entre 3,2% pour une étude sur 79 échantillons et 0% pour les autres. Aucune donnée sur le taux de réponse en fonction de la charge virale n'a été identifiée dans aucun des essais analysés.

III.2.4 Aspects organisationnels.

Disponibilité de la technique

Le niveau de confinement nécessaire est plus faible (niveau de confinement 2) : les laboratoires de virologie réalisant déjà les tests génotypiques de résistance peuvent prendre en charge cette technique (une quarantaine en France, publics pour la plupart). L'accès libre à plusieurs de ces algorithmes garantit une diffusion rapide de la technique et les algorithmes de détermination du tropisme peuvent être réévalués et adaptés, à l'instar des algorithmes d'interprétation des tests génotypiques de résistance.

Délai de rendu de résultats

Le temps de réalisation stricto sensu des tests génotypiques est plus court que celui des tests phénotypiques ; 5 jours face à 10 jours respectivement.

Néanmoins le grand nombre de tests génotypiques (de résistance) ainsi que la nécessité pour le laboratoire d'avoir un nombre suffisant d'échantillons pour initier les déterminations automatisées ont pour conséquence de retarder le rendu effectif du résultat : 3 semaines en moyenne pour un test génotypique de résistance (comparable au temps moyen de rendu du test Trofile™ à l'heure actuelle). Ce délai de 3 semaines est considéré par les infectiologues du groupe d'experts consultés comme acceptable pour une utilisation clinique.

III.3 Tests de tropisme et échec thérapeutique aux antagonistes du récepteur CCR5

Il n'existe pas de données formelles dans la littérature disponible pour établir une stratégie en cas d'échec thérapeutique sous maraviroc. Néanmoins l'émergence de souches X4 s'est associée à l'échec de traitement dans les essais d'AMM. Les experts consultés du groupe de travail ainsi que deux recommandations nationales (française et nord-américaine) pour la prise en charge des patients infectés par le VIH (fondées sur l'avis d'experts) considèrent cohérente la réalisation d'un test de tropisme en cas d'échec thérapeutique pour orienter les décisions du clinicien.

Les tests génotypiques de tropisme peuvent de surcroît détecter les mutations impliquées dans la résistance aux antagonistes de CCR5 (mais uniquement au niveau de la boucle V3 de la gp120).

III.4 Contrôle qualité

Selon les experts consultés, la complexité des techniques, la variabilité des approches rendent très difficile une comparaison stricte et formelle des méthodes. Il semble donc essentiel d'établir un contrôle de qualité pour les tests de tropisme du VIH comme celui qui existe déjà pour les tests génotypiques de résistance.

L'AFSSAPS en collaboration avec l'ANRS (à travers l'action coordonnée 11), travaillent déjà à la mise en place de ce contrôle de qualité pour les tests de tropisme.

III.5 Population cible des tests de tropisme

La population cible de ces tests en préalable à l'administration d'un antagoniste du récepteur CCR5 correspond actuellement à la population cible du maraviroc. La commission de la transparence de la HAS a estimée que cette population est de 5 000 à 6 000 patients.

Aucune donnée fiable sur le pourcentage de patients ayant initié un traitement incluant le maraviroc et en situation d'échec thérapeutique (pour lesquels une détermination de tropisme est nécessaire) n'a été identifiée.

L'élargissement potentiel des indications du maraviroc pourrait générer un surcroît des demandes de déterminations.

IV. CONCLUSIONS

IV.1 Indications

IV.1.1 Préalable au traitement par inhibiteur du récepteur CCR5

La détermination du tropisme viral est nécessaire en préalable au traitement par un antagoniste du CCR5, ce traitement n'étant pas efficace pour les patients infectés par des virus à tropisme autre que R5.

IV.1.2 Situation d'échec thérapeutique.

La réalisation d'un test de tropisme est indiquée en cas d'échec thérapeutique sous traitement par antagoniste du CCR5 pour guider le clinicien dans le choix d'une nouvelle combinaison d'antirétroviraux.

IV.2 Contrôle qualité

Il est essentiel d'établir un contrôle de qualité national et coordonné, quelle que soit la technique utilisée pour la détermination du tropisme viral. L'AFSSAPS et l'ANRS (action coordonnée 11) travaillent actuellement à la mise en place de celui-ci.

IV.3 Tests phénotypiques

Le test à cellules MT2 est un outil de recherche nécessaire mais il ne semble pas utilisable en pratique clinique. Les conclusions portent donc sur les tests à virus recombinants.

IV.3.1 Performances

TROFILE™ a démontré être suffisamment fiable pour administrer le Maraviroc. Les autres tests à virus recombinants avec des caractéristiques de laboratoire similaires à celles affichées par TROFILE™ (fonctionnant avec des charges virales supérieures à 1000 c/ml, avec un seuil de détection de X4 minoritaires en laboratoire de 5 à 10%) pourront être utilisés pour administrer le maraviroc.

IV.3.2 Aspects organisationnels

La diffusion de ces techniques est limitée par les contraintes techniques. Il est nécessaire de réaliser ces tests dans un laboratoire avec un confinement de niveau 3.

Le test commercial le plus accessible n'est disponible que dans un laboratoire aux EUA. Aucune donnée sur le contrôle qualité de celui-ci n'a été identifiée. Un seul laboratoire de virologie hospitalier est probablement en mesure de fournir un test phénotypique à virus recombinants en France ; en effet une formation spécifique du personnel de laboratoire ainsi qu'un investissement lourd sont nécessaires à la mise en place de ces tests.

Le délai moyen de rendu des résultats est d'environ 3 semaines pour Trofile™. Aucune donnée pour les autres tests à virus recombinants n'est disponible, mais ce délai devrait être similaire d'après les experts consultés. Ce délai de 3 semaines est considéré acceptable dans le contexte de la prise en charge des patients infectés par le VIH.

IV.4 Tests Génotypiques

IV.4.1 Performances

Il n'existe pas de réponse tranchée sur l'efficacité diagnostique clinique des tests de tropisme génotypiques. Leur concordance diagnostique en laboratoire semble acceptable (environ 90%) avec les tests phénotypiques. Une étude récente avec une actualisation de l'algorithme PSSM a permis d'atteindre une sensibilité de 93% avec une spécificité de 71%. Néanmoins plusieurs inconnues persistent :

Contrairement aux tests phénotypiques, les réponses en fonction des CV n'ont pas été évaluées. De même, le seuil de détection des souches minoritaires reste à déterminer. Ce seuil pourrait être similaire à celui des tests de résistance : 20%.

Les incertitudes actuelles quant à la fiabilité des tests génotypiques peuvent occasionner une perte de chance pour le patient : d'une part, l'administration à tort du traitement à un patient infecté par des souches virales à tropisme X4 ou mixte /double, donc d'un traitement non efficace pour ce patient (retardant l'administration d'un traitement efficace) et d'autre part, cette administration à tort peut favoriser l'émergence de résistances aux autres antirétroviraux de la trithérapie.

L'étude ANRS « GenoTropism », en cours, apportera données sur l'utilisation de ces tests en pratique clinique (une synthèse du protocole est disponible en annexe du rapport). La corrélation entre la prédiction du tropisme par le test phénotypique et par les algorithmes génotypiques sera étudiée.

Les relations entre la prédiction génotypique du tropisme et la réponse virologique et immunologique au maraviroc seront également analysées (objectif secondaire).

IV.4.2 Aspects organisationnels

Le niveau de confinement nécessaire pour la réalisation de ces tests est celui d'un laboratoire niveau 2. Pour la France, l'option qui serait la plus rapidement généralisable est celle de l'utilisation des tests génotypiques de tropisme étant donné que tous les laboratoires qui réalisent les tests de génotypiques de résistance sont probablement en mesure de l'appliquer.

À l'instar des algorithmes d'interprétation des tests génotypiques de résistance, les algorithmes de détermination du tropisme sont régulièrement réévalués et adaptés.

CONCLUSION SUR LE SA ET L'ASA

Tests de tropisme phénotypiques à virus recombinants

Compte-tenu de l'argumentaire et de la conclusion du rapport d'évaluation « Tests de détermination du tropisme du VIH-1 et traitement par antagoniste du récepteur CCR5 » (juillet 2009) de la HAS, la HAS a estimé le service attendu de l'acte de « détermination du tropisme du VIH-1 par test phénotypique à virus recombinant » suffisant, en préalable au traitement par antagoniste du récepteur CCR5, et en cas d'échec thérapeutique.

L'amélioration du service attendu de cet acte est estimée modérée (niveau III) pour les raisons suivantes :

- le maraviroc a été démontré efficace chez des patients détectés R5 suite à un test phénotypique (l'utilisation d'un test de tropisme est d'ailleurs mentionnée dans l'AMM), le seuil de détection des souches minoritaires est situé entre 5 et 10 %, la charge virale minimale pour que le test fonctionne est de 1000 copies / ml ;
- mais il a été noté des faux positifs (résultat R5 alors que la population était X4 ou mixte), il s'agit de technique difficile et longue à mettre en œuvre, avec un nombre important de non-réponses et cette technique est maîtrisée par un très petit nombre de laboratoires (sans doute un seul en France).

Tests de tropisme génotypiques

Compte-tenu de l'argumentaire et de la conclusion du rapport d'évaluation « Tests de détermination du tropisme du VIH-1 et traitement par antagoniste du récepteur CCR5 » (juillet 2009) de la HAS, la HAS a estimé le service attendu de l'acte de « détermination du tropisme du VIH-1 par test génotypique » suffisant, en préalable au traitement par antagoniste du récepteur CCR5 et en cas d'échec thérapeutique.

L'amélioration du service attendu de cet acte est estimée modérée (niveau III) pour les raisons suivantes :

- le seuil de détection des souches minoritaires est de 20 %, la charge virale minimale n'est pas encore connue et les données en conditions réelles d'utilisation manquent encore ;
- par contre les performances diagnostiques sont considérées comme satisfaisantes (concordance par rapport au test phénotypique), il s'agit de technique plus rapide, plus facile à mettre en œuvre (peu de non-réponses) et pouvant être réalisée par un grand nombre de laboratoires de virologie en France (40 environ).

Il est recommandé de faire une réévaluation des performances diagnostiques des tests génotypiques de tropisme en fonction des résultats de l'étude en cours « GenoTropism » menée par l'AC11 de l'ANRS.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

Libellé proposé par la HAS : Détermination du tropisme viral du VIH-1 par test phénotypique à virus recombinant

Classement NABM : non classé *code : non codé*

Date de l'avis : 22 juillet 2009

Le **service attendu** est considéré **suffisant**. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est **favorable** avec les précisions suivantes :

1. Indications principales

En préalable au traitement par antagoniste du récepteur CCR5, chez les patients infectés par le VIH-1.

En cas d'échec thérapeutique chez les patients sous traitement comprenant un antagoniste du récepteur CCR5.

2. Gravité de la pathologie

L'infection par le VIH-1 avec échec thérapeutique aux 3 classes principales d'antirétroviraux est une pathologie grave.

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Technique de détection d'une population virale pour une thérapie ciblée.

4. Place dans la stratégie de prise en charge médicale

Celle du traitement par antagoniste du récepteur CCR5 avant prescription et après échec thérapeutique sous traitement incluant le maraviroc.

5. Amélioration du service attendu

Modérée (III).

6. Population cible

La population cible est d'environ 5000 à 6000 patients (pour la première indication, toutes techniques confondues).

7. Modalités de mise en œuvre

Cette détermination ne doit se réaliser qu'une fois, pour toute nouvelle introduction d'un antagoniste du récepteur à chimiokines CCR5 ; puis lorsqu'un échec thérapeutique sous inhibiteur du CCR5 est détecté.

8. Exigences de qualité et de sécurité

Ce test doit être réalisé dans un laboratoire à niveau de confinement 3.

Il est indispensable d'établir un contrôle de qualité pour ces tests.

9. Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations

Sans objet.

10. Réalisation de l'acte soumise à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Remarque

Celsentri® (maraviroc) est actuellement la seule spécialité pharmaceutique de la classe des antagonistes du récepteur à chimiokines CCR5 à avoir reçu une AMM et un avis favorable de la commission de la transparence de la HAS pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

Libellé proposé par la HAS : Détermination du tropisme viral du VIH-1 par test génotypique

Classement NABM : non classé *code : non codé*

Date de l'avis : 22 juillet 2009

Le **service attendu** est considéré **suffisant**. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est **favorable** avec les précisions suivantes :

1. Indications principales

En préalable au traitement par inhibiteur du récepteur CCR5, chez les patients infectés par le VIH-1. En cas d'échec thérapeutique chez les patients sous traitement comprenant un inhibiteur du récepteur CCR5.

2. Gravité de la pathologie

L'infection par le VIH-1 avec échec thérapeutique aux 3 classes principales d'antirétroviraux est une pathologie grave.

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Technique de détection d'une population virale pour une thérapie ciblée.

4. Place dans la stratégie de prise en charge médicale

Celle du traitement par antagoniste du récepteur CCR5 avant prescription et après échec thérapeutique sous traitement incluant le maraviroc.

5. Amélioration du service attendu

Moderée (III).

6. Population cible

La population cible est d'environ 5000 à 6000 patients (pour la première indication, toutes techniques confondues).

7. Modalités de mise en œuvre

Cette détermination ne doit se réaliser qu'une fois, pour toute nouvelle introduction d'inhibiteur du récepteur à chimiokines CCR5 ; puis lorsqu'un échec thérapeutique sous inhibiteur du CCR5 est détecté.

8. Exigences de qualité et de sécurité

Ce test doit être réalisé dans un laboratoire à niveau de confinement 2.
Il est indispensable d'établir un contrôle de qualité pour ces tests.

9. Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations

Des données sur l'efficacité du traitement après catégorisation des patients par techniques génotypiques sont nécessaires. Ces données devront être apportées par l'étude « GenoTropism » (en cours), menée par l'AC11 de l'ANRS.

L'intérêt de l'application des tests de tropisme génotypiques sur les provirus des cellules mononucléées plasmatiques peut constituer une ligne de recherche à évaluer.

10. Réalisation de l'acte soumise à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Remarque

Celsentri® (maraviroc) est actuellement la seule spécialité pharmaceutique de la classe des inhibiteurs du récepteur à chimiokines CCR5 à avoir reçu une AMM et un avis favorable de la commission de la transparence de la HAS pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.