

GÉNOTYPAGE DES VIRUS VPH PAR LINEAR ARRAY

1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

1.1 Société, établissement ou organisme demandeur :

CHAUQ – Hôpital Saint-Sacrement

1.2 Date de demande d'examen : 29 novembre 2011

1.3 Date de l'avis : 2 avril 2013

Mise en garde :

Le présent avis est fondé sur les informations scientifiques et commerciales [déposées par le(s) demandeur(s) ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire] selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE(S)

2.1 Nom de la technologie :

Génotypage du virus du papillome humain (VPH) avec la trousse Linear Array de Roche¹

2.2 Description brève de la technologie :

Test qualitatif in vitro pour la détermination du génotype du VPH dans des spécimens cliniques par amplification par la PCR de l'ADN du VPH suivie d'une hybridation inversée sur bandelette de nylon. Analyseur utilisé : Thermocycleur PCR. Il permet la détection de 37 génotypes différents dont 13 à haut risque (information tirée du formulaire rempli par le demandeur).

2.3 Société ou développeur : Roche Molecular Systems, INC.

2.4 Licence(s) :

2.5 Brevet, le cas échéant :

2.6 Statut d'homologation (*Santé Canada, FDA*) :

Numéro d'homologation de Santé Canada : 68149

Classe de l'instrument : 3

Première date de délivrance : 17/11/2006

¹ <http://molecular.roche.com/assays/Pages/LINEARARRAYHPVGenotypingTest.aspx>

2.7 Valeur pondérée : 156,77 (information tirée du formulaire rempli par le demandeur).

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés :

Test utilisé pour la recherche du VPH dans les carcinomes de la sphère ORL et pour le génotypage du VPH sur des biopsies de col de l'utérus ou autres spécimens fixés au formol et enrobés de paraffine (FFPE) (information tirée du formulaire rempli par le demandeur).

Autre indication : dans le cadre du dépistage du cancer de col utérin chez les femmes âgées de 30 ans et plus, qui ont eu une cytologie négative et un résultat positif au test de recherche d'ADN du VPH (pour n'importe quel des 13 ou 14 types de VPH à haut risque), le génotypage pour détecter les VPH 16 et 18 peut être cliniquement utile afin de déterminer quelles femmes devraient être orientées pour une colposcopie et quelles femmes devraient être suivies avec répétition de la cytologie et du test VPH dans 12 mois [ASCCP 2009].

3.2 Description de la ou des maladies visée(s) :

L'infection par le virus du papillome humain (VPH) est l'une de plus communes infections transmises sexuellement. La majorité des personnes infectées sont asymptomatiques, et 90 % n'auront plus l'infection après un ou deux ans. Pour le 10 % restant, l'infection deviendra persistante et le risque de développer un cancer sera augmenté [Zandberg *et al.*, 2013]. Le cancer du col utérin est le 13^e cancer le plus fréquent chez les femmes au Canada (1350 nouveaux cas au Canada et 280 au Québec en 2012) [Société canadienne du cancer, 2012]. L'infection par VPH est présente dans 99 % des cas de cancer du col utérin; ce virus serait la cause principale de ce cancer et d'une lésion précancéreuse, la néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN, grades 1 à 3) [Roche 2010]. Environ 40 génotypes différents de VPH peuvent infecter la muqueuse génitale humaine, mais seulement 15 sont considérés à haut risque d'être en lien avec une dysplasie ou un cancer du col utérin. Une infection persistante par un de ces types de virus VPH accroît le risque de cancer, quoique plusieurs décennies puissent s'écouler entre l'infection et le développement du cancer [INSPQ, 2011]. C'est pendant cette période que le dépistage permet de détecter des anomalies cellulaires qui conduisent à une surveillance accrue ou à un traitement précoce. Le type VPH 16 serait responsable de 50 % des cancers, le VPH 18 de 10 % à 15 %, le VPH 45 causerait 7 % des cancers et le VPH 31 approximativement 3 % [Khan *et al.*, 2005]. La plupart des infections génitales à VPH guérissent spontanément, le risque de cancer étant associé uniquement aux infections persistantes. Le type VPH 16 serait également lié à certains cancers de l'oropharynx (épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou) [Psyrry *et al.*, 2009].

3.3 Nombre de patients visés :

Selon le demandeur, le volume attendu annuellement au CHA Saint-Sacrement (couvrant le territoire du RUIS Laval et l'Est du Québec) est de 180 analyses par année. Toutefois, le demandeur précise que d'autres centres hospitaliers québécois offrent l'analyse, mais en utilisant une autre technologie.

3.4 Spécialités médicales concernées :

Pathologie, gynécologie, ORL, oncologie, héματο-oncologie

3.5 Modalités d'administration du test :

Prélèvement sur un milieu validé en établissement ou en bureau de médecin. La technique est décrite de façon détaillée dans la monographie de la compagnie [Roche 2010].

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique : complémentaire ou « unique ».

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle :

Aucun test de génotypage du VPH n'est disponible au Québec dans le réseau public.

La trousse Linear Array de Roche est homologuée au Canada et en Europe, mais non aux États-Unis.

En avril 2011, la FDA a approuvé le cobas 4800 HPV de Roche, un test quantitatif qui permet la détection des souches de VPH à haut risque (amplification d'ADN) et le génotypage de VPH 16 et 18 simultanément². Ce test a aussi reçu l'homologation par Santé Canada en avril 2010.

D'autres méthodes de diagnostic du VPH sont disponibles pour tester la présence d'ADN sans génotypage (HC II).

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie :

Selon le demandeur, il s'agit d'une technique robuste qui permet l'analyse de plusieurs types de spécimens de pathologie, incluant les FFPE. Elle permet de connaître le génotype précis du VPH présent.

De façon générale, les tests de détection et génotypage du VPH augmentent la sensibilité de la détection de lésions « haut grade » (CIN2+) au niveau du col utérin et réduisent le nombre de résultats équivoques au test Pap qui sont orientés pour colposcopie. Cependant, l'utilisation inappropriée des tests VPH augmente aussi les coûts et peut causer un surtraitement [Twiggs *et al.*, 2011].

4.4 Le coût de la technologie et des options : n'a pas été analysé.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 La pertinence clinique (validité et utilité cliniques) et la validité analytique

5.1.1 Remplacement d'un autre test

Aucun

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique

Mortalité : une seule étude récente a été repérée décrivant l'effet du type de VPH sur la survie de patientes atteintes d'adénocarcinome du col utérin [Baalbergen *et al.*, 2012]. L'étude conclut que, dans la plupart des cas (89 %), l'adénocarcinome est lié au VPH et que le type le plus fréquent (54 %) est le VPH 18. Toutefois, à l'exception du VPH 45, la positivité au VPH n'a pas d'influence sur la survie à cinq ans.

² http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2011-04-20.htm

Morbidité : pas d'information.

Survie : pas d'information.

Qualité de vie : pas d'information.

Récurrence : s.o.

Disponibilité d'un traitement : s.o.

Modifications du traitement en raison des résultats du test : utilité énoncée pour stratifier les femmes VPH+ selon leur risque de lésion précancéreuse ou de cancer afin de déterminer la meilleure stratégie clinique [Meijer *et al.*, 2006].

Une étude indique que, dans les cas de cancers épidermoïdes de la tête et du cou, le traitement recommandé pour les patients VPH+ est le même que pour les cas dits « conventionnels ». L'utilité du test se limiterait à la stratification des patients lors des essais cliniques dans le but de trouver, éventuellement, des traitements moins agressifs [Black *et al.*, 2010].

Effets indésirables : une utilisation abusive des tests de génotypage peut générer trop de colposcopies et un surtraitement. Ces effets seront plus grands si les tests utilisés ne sont pas correctement validés [Meijer *et al.*, 2006].

5.1.3 Valeur thérapeutique

De façon générale, les études mentionnent trois applications cliniques du génotypage VPH dans le cancer du col utérin : 1) le triage des femmes dont la cytologie est atypique, ASC-US ou LSIL (carcinome épidermoïde intra-épithélial de bas grade); 2) le suivi des femmes après traitement d'une lésion de haut grade à des fins de pronostic; et 3) le dépistage du cancer du col utérin (voir recommandations plus bas).

5.2 Validité clinique

Termes	Présence	Absence	Sans objet
Sensibilité	x		
Spécificité	x		
Valeur prédictive positive (VPP)	x		
Valeur prédictive négative (VPN)	x		
Rapport de vraisemblance (LR)		x	
Courbe ROC	x		
Exactitude		x	

Sensibilité (Se) : généralement élevée (> 90 %) et plus dans les cas de haut grade (CIN2+) et lorsque comparée aux résultats de cytologie, d'histopathologie ou d'autres examens diagnostiques.

Une méta-analyse récente [Arbyn *et al.*, 2012] de neuf études indique une Se de 93,8 % (entre 90,2 % et 97,5 %) du test Linear Array pour le triage de femmes avec ASC-US et de 99 % (entre 97,7 % et 100 %) pour celles avec LSIL, dans le but de trouver une lésion CIN2+. La Se relative, comparée au test HC II (Hybrid Capture, un test de détection du DNA sans génotypage) n'est pas significative (1,02 %; de 0,99 % à 1,06 %) (cinq études).

La monographie du fabriquant (Roche) indique une Se clinique de 96 % (entre 92 % et 98 %) sur 689 spécimens cliniques du col utérin, pour les VPH à risque élevé testés avec HC II.

Spécificité (Sp) : entre 24,8 % et 51,7 %, selon les études.

La méta-analyse d'Arbyn *et al.* [2012] sur neuf études indique une Sp de 46,2 % (entre 37,9 % et 54,5 %) du test Linear Array pour le triage de femmes avec ASC-US et de 28,1 % (entre 22,5 % et 33,6 %) pour celles avec LSIL, dans le but de trouver une lésion CIN2+. La Sp relative, comparée au test HC II (Hybrid Capture) n'est pas significative (1,00 %; de 0,96 % à 1,04 %) (cinq études).

La monographie du fabricant (Roche) indique une Sp clinique de 99 % (entre 98 % et 100 %) sur 689 spécimens cliniques du col utérin, pour les VPH à risque élevé testés avec HC II.

Valeur prédictive positive (VPP) : assez élevée dans l'étude de Tabrizi *et al.* [2012] (73,6 %), elle est très variable et généralement < 30 % surtout pour les lésions de haut grade (CIN2+).

Valeur prédictive négative (VPN) : entre 80,8 % et 100 %.

Rapport de vraisemblance (LR) : pas précisé dans les études révisées.

Courbe ROC : AUC (aire sous la courbe) entre 0,55 et 0,67.

Exactitude : pas calculée.

5.3 Validité analytique (ou technique)

Termes	Présence	Absence	Sans objet
Reproductibilité/ Répétabilité	x		
Sensibilité analytique		x	
Spécificité analytique		x	
Effet de matrice		x	
Concordance	x		
Corrélation		x	
Autres selon le type de test			

Reproductibilité/répétabilité : la monographie du fabricant indique que la reproductibilité a été testée sur 451 spécimens cliniques, avec 3 lots de réactifs, 5 combinaisons d'instruments et 3 opérateurs, sur un total de 15 séries. Aucune variabilité n'a été détectée d'un instrument à l'autre, d'un opérateur à l'autre, d'un lot à l'autre ou d'une série à l'autre.

Effet de matrice (*matrix effect*) : pas d'information.

Concordance : résultats variables fondés sur des comparaisons avec d'autres méthodes diagnostiques. Nous indiquons ici les résultats du LA *versus* les contrôles de laboratoire.

Selon Steinau *et al.* [2012], le taux de concordance avec le plasmide contrôle (66 échantillons) est de 98,7 % (kappa 0,992).

Coefficient de corrélation : pas d'information.

Réaction croisée : la monographie du fabricant indique qu'il n'y a eu aucune réaction croisée avec une variété de virus, de bactéries, de protozoaires et de levures pouvant être présents dans les spécimens du col utérin.

Limite de la détection : VPH 16 : 200 c/mL et VPH 18 : 1300 c/mL (monographie du fabricant).

5.4 Les recommandations favorables d'introduction dans les autres juridictions

Indication dans le cas du **dépistage du cancer de col utérin** : chez les femmes âgées de 30 ans et plus, qui ont eu une cytologie négative et un résultat positif au test de recherche d'ADN du VPH (pour n'importe quel des 13 ou 14 types de VPH considérés à haut risque), le génotypage pour détecter VPH 16 et 18 est recommandé. S'il est positif, les femmes devraient être orientées pour une colposcopie et s'il est négatif, elles devraient être suivies avec cytologie et test VPH dans 12 mois [Saslow *et al.*, 2012; ASCCP 2009]. Aucun test spécifique de génotypage n'est mentionné.

Au Québec, le dépistage du cancer du col utérin est opportuniste. Dans son rapport de 2011, l'INSPQ recommandait le dépistage par le test cytologique (sur lame ou en milieu liquide) pour toute femme active sexuellement ou qui l'a été dans le passé. Entre autres, il est recommandé dans le rapport, dans le cas d'un résultat de dépistage équivoque (ASC-US) chez une femme de plus de 30 ans, de faire un test de détection de VPH oncogènes (détection de l'ADN) et d'orienter en colposcopie si le résultat est positif ou de répéter la cytologie après 12 mois si le résultat du test VPH est négatif [INSPQ 2011].

Les recommandations canadiennes sur le dépistage du cancer du col utérin, publiées en janvier 2013, ne répondent pas à la question des tests pour le VPH, étant donné qu'il n'y a pas encore suffisamment de données sur l'effet de ces tests sur la mortalité et l'incidence de cancers invasifs. Cette recommandation sera révisée lorsque des données seront disponibles [Canadian Task Force on Preventive Health Care, 2013]

Aucune ligne directrice n'a été repérée sur l'application clinique de cette analyse en dehors du cadre du dépistage du cancer du col utérin.

6 RÉPERCUSSIONS À ANTICIPER DE L'INTRODUCTION ÉVENTUELLE DE L'ANALYSE

6.1 Impact sur les ressources matérielles et humaines : pas analysé.

6.2 Conséquences économiques d'une introduction dans le système de santé et de services sociaux québécois : pas analysées.

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique) : pas analysés.

7 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Génotypage du virus du papillome humain (VPH) avec la trousse Linear Array de Roche

Le statut de la technologie diagnostique :

☒ **Établie** (en termes de validité technique)

☐ **Innovatrice**

☐ **Expérimentale** (pour la recherche uniquement)

☐ **Remplacement de la technologie** : _____ **qui devient obsolète**

La recommandation de l'INESSS :

☐ **Avis de recommandation d'introduction**

☒ **Avis de refus d'introduction** pour l'indication demandée, soit la recherche de VPH dans les carcinomes de la sphère ORL et sur des biopsies de col de l'utérus ou autres spécimens fixés au formol et enrobés de paraffine.

Les preuves scientifiques de l'utilité clinique ne sont pas disponibles pour cette indication.

☐ **Avis de réévaluation**

La décision de l'INESSS quant aux travaux indiqués, le cas échéant :

☐ **Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon**

☐ **Décision de production d'un guide d'usage optimal**

☐ **Production d'indicateurs, dans le cas d'un besoin de vigilance**

☐ **Aucun**

NOTE : Le test pourrait cependant être utile d'un point de vue de santé publique (surveillance dans un contexte de vaccination universelle) ou des projets de recherche.

RÉFÉRENCES

- American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). HPV Genotyping Clinical Update. 2009.
- Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer C, Poljack M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding Human Papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30(suppl 5):F88-F99.
- Baalbergen A, Smedts F, Ewing P, Snijders PJF, Meijer C, Helmerhorst T. HPV-type has no impact on survival of patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2013; 128(3):530-4.
- Black CC, Bentley HA, Davis TH, Tsongalis GJ. Use of a linear array for the detection of human papillomavirus genotypes in head and neck cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(12):1813-7.
- Canadian Task Force on preventive Health Care. Recommendations on screening for cervical cancer. *CMAJ* 2013;185(1):35-45.
- Halfon P, Benmoura D, Khiri H, Penaranda G, Blanc B, Riggio D, Sandri M T. Comparison of the clinical performance of carcinogenic HPV typing of the Linear Array and Papillocheck HPV-screening assay. *J Clin Virol* 2010;47(1):38-42.
- Institut national de santé publique. Groupe de travail sur les lignes directrices pour le dépistage du cancer du col utérin au Québec. Lignes directrices sur le dépistage du cancer du col utérin au Québec. Institut national de santé publique. 2011.
- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. The Elevated 10-Year Risk of Cervical Precancer and Cancer in Women With Human Papillomavirus (HPV) Type 16 or 18 and the Possible Utility of Type-Specific HPV Testing in Clinical Practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072-9.
- Meijer CJ, Snijders PJ, Castle PE. Clinical utility of HPV genotyping. *Gynecol Oncol* 2006;103:12–17.
- Monsonogo J, Pollini G., Evrard M. J., Sednaoui P., Monfort L., Quinzat D., Dachez R., Syrjanen K. Linear array genotyping and hybrid capture II assay in detecting human papillomavirus genotypes in women referred for colposcopy due to abnormal Papanicolaou smear. *Int J STD AIDS* 2008;19(6):385-92.
- Monsonogo J, Pollini G., Evrard M. J., Sednaoui P., Monfort L., Zerat L., Syrjanen K. Detection of human papillomavirus genotypes among high-risk women: a comparison of hybrid capture and linear array tests. *Sex Transm Dis* 2008;35(5):521-7.
- Psyrris A, Gouveris P, Vermorken JB. Human papillomavirus-related head and neck tumors: clinical and research implication. *Curr Opin Oncol* 2009;21(3):201-5.
- Roche. Monographie du Linear Array HPV genotyping assay.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al., American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and

- American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. CA Cancer J Clin 2012;62:147-72.
- Société canadienne du cancer : Statistiques canadiennes sur le cancer 2012. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2012.
- Steinau M., Onyekwuluje J. M., Scarbrough M. Z., Unger E. R., Dillner J., Zhou T. Performance of commercial reverse line blot assays for human papillomavirus genotyping. J Clin Microbiol 2012;50(5):1539-44.
- Tabrizi SN, Stevens MP, Khan ZA, Chow C, Devitt MA, Garland MS. Comparison of PapType to Digene Hybrid Capture 2, Roche linear array, and Amplicor for detection of high-risk human papillomavirus genotypes in women with previous abnormal pap smears. J Clin Microbiol 2012;50(8):2796-8.
- Twiggs L B, Hopkins M. High-risk HPV DNA testing and HPV-16/18 genotyping: what is the clinical application? J Low Genit Tract Dis 2011;15(3):224-30.
- Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, Cullen KJ. The role of Human Papillomavirus in nongenital cancers. Cancer J Clin 2013. (www.cacancerjournal.com).