

Avis n°2023.0048/AC/SEAP du 21 décembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale du test salivaire Endotest® dans les situations complexes de diagnostic d'endométriose

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 21 décembre 2023,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment son article L. 162-1-7 ;

Vu le programme de travail de la Haute Autorité de santé pour l'année 2023 ;

Vu le rapport d'évaluation technologique intitulé « Évaluation du test salivaire Endotest® dans les situations complexes de diagnostic d'endométriose » adopté par la décision n°2023.0499/DC/SEAP du 21 décembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé ;

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

Endotest® permet de caractériser l'expression de multiples biomarqueurs (109 micro-ARN spécifiques) au sein d'un prélèvement salivaire, dans le cadre du diagnostic de l'endométriose. Si le prélèvement salivaire est susceptible d'être réalisé directement par la patiente, il s'agit néanmoins d'un examen de biologie médicale impliquant la réalisation de séquençage haut débit et l'utilisation d'un algorithme conçu par intelligence artificielle au sein d'un laboratoire de biologie médicale spécialisé. Il ne s'agit donc pas d'un test rapide d'orientation diagnostique.

Compte tenu des premières données disponibles, Endotest® est un examen diagnostique de 3^{ème} ligne utilisable dans les situations complexes de diagnostic d'endométriose, après les examens cliniques et d'imagerie de 1^{ère} et de 2^{ème} intention, et préalablement à toute coelioscopie afin de distinguer les patientes relevant bien de cette dernière. Il est donc susceptible de concerner les patientes de plus 18 ans, non contrôlées par le traitement médical empirique ou ayant un désir de grossesse, pour des douleurs pelviennes chroniques invalidantes et fortement évocatrices d'endométriose mais qui présentent un bilan d'imagerie de référence négatif ou incertain comprenant une échographie endovaginale et une IRM pelvienne refaite/relue par un expert référent d'une filière de soins régionale.

Sur la base de l'ensemble des éléments recueillis et analysés dans le rapport d'évaluation technologique susvisé (analyse de la littérature transmise par l'industriel sur Endotest® et des recommandations de prise en charge de l'endométriose, recueil de la position d'experts individuels, professionnels de santé impliqués dans le diagnostic de l'endométriose, recueil du point de vue de leurs organismes professionnels et associations de patientes), il a été mis en évidence de très bonnes performances diagnostiques cliniques pour Endotest® (sensibilité : 0,95 [0,89-0,98] ; spécificité : 0,94 [0,88-0,98], Valeur Prédictive Positive (VPP) : 0,86 [0,78-0,91] ; Valeur Prédictive Négative (VPN) : 0,94 [0,89-0,97], rapportées pour les 237 patientes de l'étude susceptibles d'endométriose, proches des conditions réelles d'utilisation, la prévalence d'endométriose dans ce groupe étant de 49 %).

Toutefois, les données cliniques et épidémiologiques disponibles à ce jour ne permettent pas :

- de conclure sur l'applicabilité réelle des résultats à la pratique courante ;
- de déterminer directement l'existence d'un impact clinique décisionnel sur la prise en charge des patientes avec le nouveau test Endotest® ;
- de caractériser précisément et d'estimer la taille de la population cible du test.

Compte tenu de ces éléments, la Haute Autorité de santé ne peut donc se prononcer à cette date sur le service attendu du test salivaire Endotest® dans les situations complexes de diagnostic d'endométriose (l'utilisation d'Endotest® dans d'autres situations cliniques n'étant pas indiquée).

Une étude complémentaire, indépendante, interventionnelle, à caractère confirmatoire, de plus haut niveau de preuve et applicable aux critères relevant des recommandations françaises existantes de la HAS, s'avère donc nécessaire pour démontrer l'utilité clinique du test et ainsi pouvoir répondre aux attentes importantes des patientes et des cliniciens, quant à son usage dans la pratique.

La Haute Autorité de santé souligne, en accord avec l'ensemble des parties consultées, le caractère novateur indéniable d'Endotest® dans l'indication considérée (biomarqueurs recherchés, technologies utilisées), son caractère non invasif (prélèvement salivaire), et son potentiel à pouvoir couvrir un besoin médical insuffisamment couvert dans cette indication, comme le suggèrent les dernières données de performances diagnostiques d'Endotest®. Par ailleurs, Endotest® est en phase précoce de diffusion en France et n'a jamais fait l'objet d'une prise en charge par la collectivité.

Si la prise en charge pérenne d'Endotest® ne peut encore être envisagée à ce stade, Endotest® est néanmoins susceptible de répondre favorablement aux critères d'éligibilité du forfait innovation tels qu'énoncés par l'article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale. Ce dernier pourrait alors permettre un accès précoce et sécurisé au test, avec une prise en charge dérogatoire conditionnée à la réalisation de l'étude d'utilité clinique. Cette dernière pourrait permettre d'apporter à la Haute Autorité de santé les données critiques manquantes requises pour une prise en charge pérenne de droit commun. De plus, comme le prévoit l'article R.165-73 du code de la sécurité sociale, le recours au forfait innovation permettrait également de donner un accès plus large à Endotest® dans l'indication susmentionnée pour des patientes au-delà de celles incluses dans l'étude d'utilité clinique.

La Haute Autorité de santé propose donc la réalisation d'une étude d'utilité clinique prospective, interventionnelle et comparative diagnostique évaluant l'impact décisionnel sur la prise en charge des patientes avant-après le résultat du test chez toutes les patientes (*change-in-management study*). Celles-ci réaliseraient toutes le test salivaire et seraient suivies cliniquement avec un recul de quelques mois. L'objectif principal serait la diminution du nombre de coelioscopies inutiles découlant de la décision finale partagée avec la patiente, que l'on associerait, dans le même temps et sur un nombre suffisant de patientes, à d'autres éléments informatifs sur la stratégie de prise en charge (autres modalités thérapeutiques, expérience de soins, performances diagnostiques, qualité de vie...).

La Haute Autorité de santé souligne également l'importance de l'implication des professionnels de santé et des patientes dans le processus d'élaboration du protocole de l'étude d'utilité clinique. Dans le cadre de ses actions d'accompagnement, la HAS pourra assurer un soutien méthodologique lors de l'élaboration de cette étude.

Enfin, en complément de l'étude d'utilité clinique, la Haute Autorité de santé souhaiterait disposer des éléments complémentaires suivants :

- l'accès aux données de répétabilité et de reproductibilité des résultats du test chez une même patiente à des moments différents du cycle et de normalisation du test au décours d'une résection chirurgicale complète (en cas de surveillance de la récurrence) ;
- une enquête de pratiques au sein des professionnels de santé pour estimer le volume de prescription du test dans la population cible de la HAS (avant une coelioscopie) et au-delà du cadre restreint de celle-ci (en aval d'un bilan d'imagerie non contributif) ;
- une enquête d'acceptabilité des patientes « IRM négative ou incertaine tout venant » sur les enjeux proposés par cette étude de confirmation et les suites du test en cas de test négatif ou positif (via l'aide d'une association de patientes par exemple).

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 21 décembre 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^R LIONEL COLLET
Signé