Avis n°2024.0066/AC/SEAP du 17 octobre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la prise en charge dérogatoire du dispositif médical in vitro ENDOTEST® en application de l'article L. 165-1-1 du code de la sécurité sociale

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 octobre 2024,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 165-1-1 et R. 165-63 et suivants ;
Vu la demande de prise en charge dérogatoire de la société ZIWIG pour le dispositif médical in vitro Endotest® reçue le 8 juillet 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 22 juillet 2024 au demandeur ;
Vu la demande de la HAS en date du 5 septembre 2024 de modifier le protocole de l'étude EndoBest et de fournir des pièces manquantes au dossier ;
Vu la réponse du demandeur adressée le 2 octobre 2024 ;
Vu la demande de la HAS en date du 12 octobre 2024 de modifier le protocole de l'étude EndoBest ;
Vu l'engagement du demandeur à procéder aux modifications, adressé le 14 octobre 2024 ;
Vu l'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 ;
Vu l'avis des experts sollicités ;

ADOPTE L'AVIS SUIVANT :

Le dispositif de diagnostic *in vitro* Endotest® est un test indiqué dans le diagnostic d'endométriose chez des patientes à l'imagerie normale ou équivoque mais présentant des symptômes très évocateurs (douleurs pelviennes chronique intenses rythmées par les règles notamment) et invalidants de la maladie (situation de discordance clinico-radiologique).

Endotest® est un test de biologie médicale, réalisé sur prélèvement salivaire, mesurant l'expression de 109 biomarqueurs (microARNs sélectionnés par intelligence artificielle) grâce à un séquençage haut débit et à un algorithme prédictif complexe pour déterminer le statut endométriosique ou non des symptômes. Compte tenu de ces éléments, et au vu du dossier transmis par le demandeur, ce dispositif médical de diagnostic *in vitro* présente un caractère de nouveauté car il est techniquement novateur (intelligence artificielle, dosage des microARNs, séquençage haut débit, non invasif).

Il se situe en phase précoce de diffusion (pas encore commercialisé en France) et n'a pas fait l'objet d'une prise en charge publique dans l'indication revendiquée.

Il ne justifie pas d'un service attendu suffisant compte tenu des études cliniques préliminaires disponibles dont l'objectif n'était pas de déterminer l'utilité clinique du test pour les patientes, conformément à l'avis susvisé de la Haute Autorité de Santé (HAS) du 21 décembre 2023.

Les risques pour le patient, et le cas échéant pour l'opérateur, liés à l'utilisation de l'*Endotest*® ont été préalablement caractérisés comme en attestent les études cliniques disponibles. En effet, l'acte de biologie est un simple prélèvement de salive, sans risque pour les patientes ou le professionnel de santé.

Les études cliniques disponibles à la date de la demande établissent que l'utilisation de *l'Endotest*® est susceptible d'apporter un bénéfice clinique important permettant de satisfaire un besoin médical insuffisamment couvert. En effet, il répond à un besoin, qui dans cette indication très ciblée, présente la coelioscopie exploratoire comme la seule alternative, elle-même de moins en moins réalisée pour des lésions probablement minimes ou absentes.

En conséquence, *l'Endotest*® peut être considéré comme innovant au regard des critères d'éligibilité prévus à l'article R.165-63 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, le projet d'étude proposé par le demandeur permettra de réunir dans sa forme actuelle des données manquantes nécessaires pour établir l'amélioration du service attendu confirmant l'intérêt de *l'Endotest*®, et ce de façon pertinente au regard des autres études cliniques similaires en cours ou programmées qui ont été produites. En effet, ce projet d'étude se propose d'évaluer l'impact de ce test salivaire sur la décision médicale des professionnels (notamment la baisse des coelioscopies), sur celle qui sera partagée avec la patiente et sur la prise en charge, la qualité de vie et la satisfaction des patientes qui ont eu un changement décisionnel lié directement au résultat du test.

Il s'agit d'une étude comparative non randomisée évaluant les changements décisionnels liés au test et leur pertinence puisque toutes les patientes incluses réaliseront *l'Endotest*®, la comparaison se faisant, chez une même patiente (qui sera son propre témoin), entre la décision médicale prise au préalable en l'absence du résultat du test (garantissant l'insu) et la décision médicale finale prise en présence du résultat du test pour les mêmes professionnels de santé.

La faisabilité de l'étude clinique proposée, très ambitieuse (2500 patientes à inclure), apparait raisonnable compte tenu notamment du nombre important et de la répartition des centres volontaires sur le territoire national (80 centres), de la période d'inclusion de 12 mois et de la vitesse d'inclusion constatée lors de l'étude préliminaire de validation. De plus, un plan d'analyses intermédiaires à 50% et à 75% du recrutement attendu pour chaque indication devra être ajouté dans le protocole définitif finalisé.

En conséquence, le projet d'étude proposé apparait pertinent au regard des critères visés à l'article R. 165-64 du code de la sécurité sociale, sous couvert de la prise en compte des ajustements complémentaires sous mentionnés.

Dès lors, considérant :
- le caractère innovant du dispositif de diagnostic in vitro Endotest® ;
- le projet d'étude proposé qui intègrera les ajustements sous mentionnés conformément à l'engagement pris par écrit par le demandeur ;

le collège est favorable à la prise en charge dérogatoire du dispositif de diagnostic *in vitro Endotest*®, au regard des critères prévus aux articles R. 165-63 et R. 165-64 du code de la sécurité sociale.

Le collège prend acte de l'engagement du demandeur d'ajuster le protocole soumis sur les points suivants, qui seront attendus pour l'évaluation d'une éventuelle demande de remboursement de droit commun qui serait à instruire par la HAS :
- la phase préparatoire de vérification des critères d'éligibilité de l'imagerie ;
- les critères de non-inclusion ;
- les deux modalités de prise en charge post-inclusion dont la programmation préalable en réunion de concertation pluridisciplinaire pour confirmer toute indication de coelioscopie diagnostique ;
- les deux populations d'analyse distinctes dans le cadre d'une analyse séquentielle hiérarchique ;
- la comparabilité entre la décision médicale avant et après le résultat du test ;
- la suppression des sorties prématurées d'étude par un investigateur ou le promoteur ;
- l'approche en intention de diagnostiquer ;
- le calcul du nombre de sujets nécessaires et les analyses intermédiaires et statistiques à mener ;
- les règles d'arrêt de l'étude.

En complément du présent avis, un courrier d'accompagnement sera envoyé au demandeur détaillant les demandes d'ajustement du protocole.

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

Fait le 17 octobre 2024.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé