

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Ziwig Endotest® for ikke-invasiv diagnostisering av endometriose

1.1 Oppsummering

Ziwig Endotest® er en CE-merket in vitro diagnostisk test for diagnostisering av endometriose. Testen utføres ved hjelp av spyttprøve, og dataanalyse skjer ved hjelp av kunstig intelligens (KI). Potensiell nytte ved testen er at den gjør det mulig å diagnostisere endometriose på en ikke-invasiv måte, som kan bidra til en raskere diagnose og reduksjon i antall unødvendige laparoskopiprocedyrer. Testen er kommersielt tilgjengelig i flere land i Europa, men så vidt vi vet er den ikke innført under offentlig refusjon ennå. Den franske HTA organisasjonen HAS har vedtatt å gi en eksepsjonell økonomisk støtte til Endotest® innenfor rammen av innovasjonspakke for gjennomføring av en implementeringsstudie.

Populasjon: kvinner og jenter med symptomer og mistanke om endometriose

Komparator: standard praksis, bildediagnostikk og laparoskopi

Intervensjon: Endotest® for diagnostisering av endometriose

Utfall: diagnostisk nøyaktighet, unngåtte invasive prosedyrer, ressursbruk

Forslag til fagekspert: gynekologer

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

Gynekologiske sykdommer og fødsel

1.4 Tagger/søkeord

Tilhørende diagnostikk Medisinsk stråling
 Genterapi Vaksine
 Kunstig intelligens

1.5 Status for godkjenning

Markedsføringstillatelse
 FDA godkjenning
 CE-merking
Kommentar: IVDR CE-merking

1.6 Finansieringsansvar

Specialisthelsetjenesten
 Folketrygd
 Kommune
 Annet

1.7 Status for bruk

Under utvikling Brukes i Norge
 Under innføring Brukes i EU/EØS
 Revurdering Ny/endret indikasjon
 Ny/endret metode

Kommentar:

Testen er kommersielt tilgjengelig i flere land i Europa, men har ikke refusjon enda.

1.8 Bestillingsanbefaling

1: Fullstendig metodevurdering
 Effekt Helseøkonomi Etikk
 Sikkerhet Organisasjon Jus

2: Metodevurdering basert på innsendt dokumentasjon fra produsent/leverandør

3: Metodevurdering uten innsendt dokumentasjon, med forenklet metodisk tilnærming

A: Effekt, sikkerhet og helseøkonomi

B: Effekt og sikkerhet

C: Helseøkonomi

D: Kartleggingsoversikt

Kommentar: Det virker mest hensiktsmessig å følge nøye med pågående studier og avvente resultater særlig fra den franske implementeringsstudien, før det bestilles en metodevurdering. Dersom det likevel ønskes en nasjonal vurdering av metoden tidligere, virker det mest hensiktsmessig å utføre en metodevurdering basert på dokumentasjonspakke fra produsent/leverandøren.

2. Punktoppsummering

Ziwig Endotest® for ikke-invasiv diagnostisering av endometriose

2.1 Om metoden

- Ziwig Endotest® er en spyttprøve som bruker mikroRNA-profiler og kunstig intelligens for å diagnostisere endometriose.
- Ved testing i Norge, vil prøvene bli sendt til leverandørs laboratorier i Gøteborg for analyse.
- Testen har høy nøyaktighet med en sensitivitet på 95 % og spesifisitet på 94 %.
- Endotest® er CE-merket for bruk hos pasienter med symptomer på endometriose og overholder europeiske databeskyttelseslover.

2.2 Om dokumentasjonsgrunlaget

- Det foreligger tre publikasjoner knyttet til den samme valideringsstudien ENDOmiARN gjennomført av Ziwig [1-3]
- Den franske metodevurderingen, gjennomført av Haute Autorité de santé (HAS) [4] baserer seg hovedsakelig på foreløpige resultater fra denne studien [2][4].

2.3 Om helseøkonomi

- Endotest® er kommersielt tilgjengelig i flere land i Europa (inkludert Sverige og Danmark). Prisen kan variere avhengig av hvor testen kjøpes, den ligger mellom ca. 9 200 og 12 600 NOK.
- Helseøkonomiske aspekter knyttet til testen vil være sterkt avhengig av kontekst, testens ytelse og plassering av testen i diagnostikk forløpet.

2.4 Om bestillingsanbefaling

- Metoden er ny, innovativ og ikke tidligere vurdert gjennom Nye metoder-systemet
- Det foreligger noen dokumentasjon som hovedsakelig er basert på den ene valideringsstudien. Vi anbefaler imidlertid å følge med pågående studier og avvente resultater særlig fra den franske implementeringsstudien, før det bestilles en metodevurdering.
- Dersom det likevel ønskes en nasjonal vurdering av metoden på nåværende tidspunkt, virker det mest hensiktsmessig å utføre en metodevurdering basert på en dokumentasjonspakke fra produsenten, ettersom det er kun et produkt som er CE-merket innenfor sin klasse

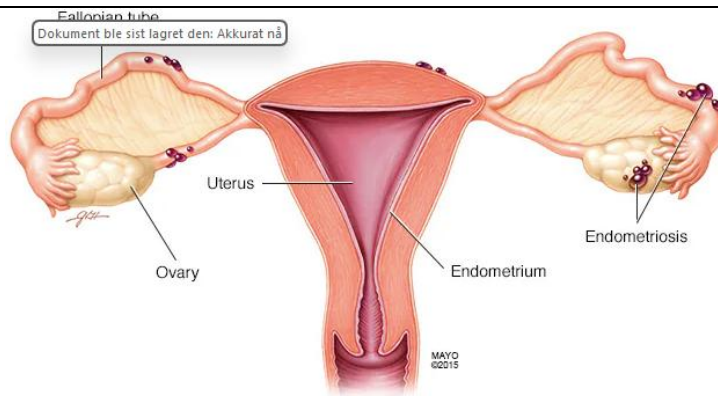
3. Beskrivelse av metoden

Ziwig Endotest® for ikke-invasiv diagnostisering av endometriose

Generisk navn	Salivary mikroRNA (miRNA) for detection of endometriosis
Produktnavn	Endotest®
Produsenter	Ziwig, Lyon, Frankrike

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	<p>Ziwig Endotest® er en test som bruker en enkel spyttprøve for å detektere endometriose. Testen analyserer mikroRNA-profiler som er til stede i spytt ved hjelp av neste generasjons sekvensering (<i>next-generation sequencing</i>; NGS) og modellerer disse profilene med kunstig intelligens (KI) for å identifisere fenotypiske trekk karakteristiske for endometriose. Analysen utføres i laboratoriet. Produsenten overholder den generelle databeskyttelsesforordningen eller RGPD (EU-forordningen 2016/679) og den franske databeskyttelsesloven (Loi Informatique et Libertés n°78-17 modified eller LIL) om datahåndtering [5]. Firmaet Life Genomics fra Sverige er distributøren av Endotest® i nordiske land. Per i dag involverer testing av prøver tatt i Norge oversendelse av prøvene til Life Genomics sine laboratorier i Gøteborg [6].</p> <p>Den diagnostiske nøyaktigheten til Ziwig Endotest® er vist å være følgende: Sensitivitet: 0,95 [95% CI 0,89-0,98], spesifisitet: 0,94 [95%CI0,88-0,98], positiv prediktiv verdi (PPV): 0,86 [95% CI 0,78-0,91]; negativ prediktiv verdi (NPV): 0,94 [95% CI 0,89-0,97] for en prevalens på 49 % for 237 mistenkte pasienter endometriose inkludert i den første kliniske valideringsstudien utført av produsenten [1, 3]. Testen er IVDR CE-merket for bruk hos pasienter med symptomer og mistanke om endometriose [5].</p>
Potensiell nytte	<p>I motsetning til tradisjonelle diagnostiske metoder for endometriose som laparoskopi, bruker Ziwig Endotest® en enkel spyttprøve, noe som gjør det mulig å utføre diagnostikk på en ikke-invasiv måte [5]. Avhengig av når testen utføres i det diagnostiske forløpet, kan testen bidra til å forkorte tiden til korrekt diagnose og begrense antall unødvendige inngrep.</p>
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	<p>Testen er basert på en spyttprøve fra pasienten og det er ingen risikoaspekter som medfølger.</p>
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	<p>Endometriose er vev som likner livmorslimhinne som vokser andre steder enn inne i livmoren, vanligvis i bukhinnen rundt livmoren, på egglederne eller eggstokkene [7] (<i>Figur 1</i>). Endometriose kan forekomme i flere grader, som har betydning for symptomer og fertiliteten. Det er estimert at rundt 6-10% av alle kvinner har endometriose [8]. Symptomene kan være smerter ved menstruasjon, smerter ved samleie (dyspareuni), smerter ved avføring eller vannlating, kraftige menstruasjoner eller blødning mellom menstruasjoner. Andre symptomer kan være tretthet, diaré, forstoppelse, oppblåsthet eller kvalme. Disse symptomene er mer vanlige før eller under menstruasjon. Noen kvinner med endometriose har ikke symptomer. Mest vanlig komplikasjon av endometriose er fertilitetsproblemer [7, 9]. Blant kvinner som søker hjelp for ufrivillig barnløshet har 35–50 % også diagnosen endometriose [8].</p>



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.
 Figur 1. Endometriose, Kilde: Mayo Clinic [9]

Det er usikkert hvor mange kvinner med symptomer og mistanke om endometriose som utredes årlig i Norge. Til å stille diagnose brukes det både bildediagnostikk og laparoskopi. Det er omtrent 10 000 gynekologiske laparoskopiprocedyrer som utføres årlig i Norge (basert på data fra Norsk gynekologisk endoskopiregister var tallet 8 704 i 2023 ved 82% dekningsgrad). Over 20% av disse var forbundet med diagnosen endometriose [10]. Tatt i betraktning ikke-invasiv karakter av testen, vil vi anslå at det kan være flere tusen pasienter som kan være aktuelle for denne testen årlig.

Dagens diagnostikk og behandling

Mistanke om endometriose stilles på bakgrunn av symptomene. Store lesjoner av endometriosevev kan være synlige på ultralyd, CT eller MR. Negativ funn fra bildediagnostikk utelukker imidlertid ikke endometriose. Gullstandarden for å stille en sikker diagnose er å bruke en laparoskopi med biopsi av lesjonene. Dette er grunnen til at det ofte tar lang tid fra symptomene begynner til bekreftelse av diagnosen [7] [8]. Endometriose kan behandles enten med hormonelle legemidler, som gjør at endometriosevevet ikke lenger vokser og blør, eller ved kirurgisk fjerning av endometriosevevet [7].

Helseøkonomi

Endotest® er kommersielt tilgjengelig i flere land i Europa (inkludert Storbritannia, Tyskland, Sverige og Danmark) [5]. Prisen kan variere avhengig av hvor testen kjøpes. Testen koster rundt 799 euro (ca. 9 200 NOK) i Tyskland [11] og rundt Danmark: 8000 DKK (ca. 12 630 NOK) [12].

En helseøkonomisk studie (Ferrier et al. [13]) var gjennomført ved siden av validering studien ENDomiRNA [1-3]. Ulike strategier for diagnostisering av endometriose ble sammenlignet:

- **Strategi I:** Den franske algoritmen, som fungerer som sammenligningsgrunnlag
- **Strategi II:** Alle pasienter tar en Endotest®.
- **Strategi III:** Pasienter gjennomgår ultralyd. Pasienter uten påvist endometriose tar en Endotest®.
- **Strategi IV:** Pasienter uten påvist endometriose på ultralyd gjennomgår MR av bekken for å oppdage endometriose og/eller dyp endometriose. En Endotest® utføres deretter for pasienter med negativt M-resultat.

Kostnader, nøyaktighetsrater og inkrementelle kostnadseffektivitetsbrøk (ICERs) til samtlige strategiene ble målt og sammenlignet. Tre separate analyser ble utført med Endotest® priset til €500, €750 og €1000.

	<p>Med en Endotest® priset til €750 var kostnaden per korrekt diagnostisert tilfelle €1542, €990, €919 og €1000 for henholdsvis strategi I, II, III og IV. Strategi I ble dominert av alle andre strategier. Strategi IV, III og II ble foretrukket for betalingsvillighetsterskler under €473, mellom €473 og €4670, og over €4670 per korrekt diagnostisert tilfelle. Ved en pris på €500 per Endotest® ble strategi I dominert av alle andre strategier. Ved €1000 var ICERs for strategi II og III henholdsvis €724 og €387 per korrekt diagnostisert tilfelle sammenlignet med strategi I [13]</p>
--	---

4. Dokumentasjonsgrunnlag

Ziwig Endotest® for ikke-invasiv diagnostisering av endometriose

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie: den prospektive valideringsstudien ENDOmiRNA gjennomført av Ziwig, firmaet som utviklet testen. Prøver fra 200 kvinner mellom 18 og 43 år med bekreftet eller mistenkt endometriose ble inkludert og analysert. Samtidig gikk deltakerne gjennom en kirurgisk eller radiografisk validering. Av de totale deltakerne ble 153 individer (76,5 %) bekreftet å ha endometriose. En gruppe på 47 kvinner (23,5%) uten endometriose gjennomgikk miRNA molekylær bestemmelse ved bruk av samme metodikk. Testens nøyaktighetsparametere ble beregnet til sensitivitet på 96.2% (95% [CI], 93.7 til 97.3%), spesifisitet på 95.1% (95% CI, 85.2 til 99.1%) [2].

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Kvinner, ≥18 år, med symptomer som blødning, smerte, o.l., asymptomatiske, n=2500	Saliva sample (Endotest)	Prospektiv observasjonsstudie Symptomatisk og asymptomatiske grupper	Identifisere diagnostisk signatur for ulike patologier	NCT06392997	Status: <i>recruiting</i> Estimert ferdig: 2026 Frankrike
Kvinner, 18-45 år, med endometrisk adnexal patologi, n=150	Spyttprøve og biopsi	Retrospektiv observasjonsstudie Kasuspopulasjon Kontrollpopulasjon Analyse-kontrollpopulasjon	Kvalitet av NGS via FASTQC verktøy	NCT06100471	Status: <i>endolling by invitation</i> Estimert ferdig: 2024 Italia
Kvinner, 10-19, MRI av bekken, diagnose endometriose, n=80	Endotest®	Prospektiv observasjonsstudie 3 kohorter: 1) Endometriose 2) "Discordant" 3) Kirurgi	Andel med negativ EndoTest®	NCT05928442 ADOMiRNA	Status: <i>recruiting</i> Estimert ferdig: 2024 Belgia, Frankrike, Sveits
Kvinner, 18-43 år, MRI av bekken, mistenkt eller diagnostisert endometriose, n=1140	Salivary miRNA (Endotest)	Prospektiv observasjonsstudie	Sensitivitet og spesifisitet	NCT05244668 FR-21-001 ENDOMiARN	Status: <i>active, not recruiting</i> Estimert ferdig: 2024 Frankrike, Canada
Kvinner, 18-49, planlagt laparotomi eller laparoskopi, n=750	microRNA (miRNA)-basert assay Produkt: DotEndo	Prospektiv observasjonsstudie	Klinisk validitet	NCT04598698 (EMPOWER)	Status: <i>active, not recruiting</i> Estimert ferdig: 2024 USA

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Vi har ikke identifisert noen nasjonale eller lokale (mini) metodevurderinger som omhandler bruk av Ziwig Ebdotest® eller andre diagnostiske tester for diagnostisering av endometriose.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Endotest® ble metodevurdert av den franske organisasjon Haute Autorité de santé (HAS) og rapporten ble publisert i desember 2023 [4]. Tilgjengelig dokumentasjon ble vurdert som lovende men sparsom og betinget av usikkerhet (vurdert med QUADAS2). HAS konkluderer derfor med at de kliniske dataene ikke viser direkte klinisk nytte av testen for pasienter med endometriose. Rapporten anbefaler ikke å innføre Endotest® som standard test på

	<p>nåværende tidspunkt, men at den kan oppfylle kriteriene for betinget innføring innenfor studieramme, så kalt «innovasjonspakke» under fransk trygdeloven, for å generere kritiske data om klinisk nytte.</p> <p>I Frankrike ble det nylig innvilget offentlig finansiering av en implementeringsstudie av Endotest® som en del av innovasjonspakken. Denne kliniske studien vil gi tidlig og sikker tilgang til Endotest® og samle inn manglende data for fremtidig evaluering for standardbehandling. HAS var med på å utvikle protokollen til denne studien og vedtatt økonomisk støtte til denne [14].</p>
Metodevarsel	Vi har ikke identifisert relevante metodevarsel som omhandler bruk av Ziwig Endotest®.

5. Referanser

1. Bendifallah, S., et al., *Endometriosis Associated-miRNome Analysis of Blood Samples: A Prospective Study*. *Diagnostics (Basel)*, 2022. **12**(5).
2. Bendifallah, S., et al., *Validation of a Salivary miRNA Signature of Endometriosis - Interim Data*. *NEJM Evid*, 2023. **2**(7): p. EVIDoa2200282.
3. Bendifallah, S., et al., *Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis*. *J Clin Med*, 2022. **11**(3).
4. Chambon, Y. and C. Carbonneil, *Haute Autorité de Santé (HAS). Évaluation du test salivaire Endotest® dans les situations complexes de diagnostic d'endométriose -*. 2023.
5. Ziwig. *Produktinformasjon om Ziwig Endotest*. 2025; Available from: <https://ziwig.com/en/discover-ziwig-endotest/>.
6. Life Genomics. *Guidelines for the use of Ziwig Endotest*. 2025; Available from: https://www.lifegenomics.se/wp-content/uploads/2024/02/ziwigendotest_guidelinespro_en_3_fold_260623.pdf.
7. Leksikon, S.N. *Store medisinske leksikon. Endometriose*. 2025 [cited 2025 03.01.2025]; Available from: <https://sml.snl.no/endometriose>.
8. Haase Moen M., et al., *Se opp for endometriose*, in *Tidsskrift for den norske legeforening*,. 2021.
9. Mayo Clinic. *Mayo Clinic. Endometriosis*. 2025; Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/endometriosis/symptoms-causes/syc-20354656>.
10. Råknes, T., S. Holmsen, and L.R. Olsen, *Norsk gynekologisk endoskopiregister. Årsrapport for 2023 2024*.
11. Endo-App. *Endo-App: Deine digitale Begleitung bei Endometriose*. 2025; Available from: <https://endometriose.app/en/endometriosis-saliva-test-molecular-biomarkers-for-non-invasive-and-rapid-diagnostics/>.
12. Klinik, H. *Prisliste for behandling*. 2025; Available from: <https://www.klinik-hedegaard.dk/priser>.
13. Ferrier, C., et al., *Saliva microRNA signature to diagnose endometriosis: A cost-effectiveness evaluation of the Endotest®*. *Bjog*, 2023. **130**(4): p. 396-406.
14. **Haute Autorité de Santé (HAS)**. *La HAS émet un avis favorable à l'octroi d'un forfait innovation pour le test salivaire Endotest*. 2025; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3549447/fr/la-has-emet-un-avis-favorable-a-l-octroi-d-un-forfait-innovation-pour-le-test-salivaire-endotest.