

ADMINISTRATION

AUTORITÉS ADMINISTRATIVES INDÉPENDANTES, ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES

Agence de la biomédecine

Décision du 13 octobre 2014 du directeur général par intérim de l'Agence de la biomédecine portant refus d'autorisation d'une technique visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédés biologiques d'assistance médicale à la procréation (art. L. 2141-1 du code de la santé publique)

NOR : AFSB1431087S

Le directeur général par intérim de l'Agence de la biomédecine,

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 2141-1 et R. 2141-1 à R. 2141-9;

Vu la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011, et notamment son article 31 (1°);

Vu l'arrêté du 18 juin 2012 fixant la liste des procédés biologiques utilisés en assistance médicale à la procréation;

Vu l'arrêté du ministre des affaires sociales et de la santé du 17 juin 2014 portant nomination du directeur général par intérim de l'Agence de la biomédecine à compter du 4 juillet 2014;

Vu la décision n° 2012-19 du 26 juin 2012 fixant la composition du dossier prévu à l'article R. 2141-1-6 du code de la santé publique à produire à l'appui d'une demande d'autorisation d'une technique visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédés biologiques d'assistance médicale à la procréation;

Vu la demande présentée le 4 juillet 2013 par la polyclinique Jean Villar (Bruges) aux fins d'obtenir une autorisation d'une nouvelle technique visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédés biologiques d'assistance médicale à la procréation;

Vu la décision de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine du 6 novembre 2013 portant refus d'autorisation d'une technique visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédés biologiques d'assistance médicale à la procréation;

Vu la décision de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine du 30 juin 2014 portant retrait de la décision du 6 novembre 2013;

Vu l'avis émis par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé le 22 juillet 2014;

Vu les informations complémentaires apportées par le demandeur le 25 juillet 2014;

Vu les rapports d'expertise en date du 2 et 14 août 2014;

Vu l'avis émis par le conseil d'orientation le 18 septembre 2014;

Considérant que l'Agence de la biomédecine a été saisie le 4 juillet 2013 d'une demande d'autorisation déposée par la polyclinique Jean Villar aux fins d'obtenir l'inscription sur la liste des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) de la culture embryonnaire prolongée en coculture sur cellules d'endomètre autologues (Endocell®) dans le cadre de la fécondation *in vitro* avec ou sans micromanipulation; que sur le fondement de l'avis rendu par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, des expertises réalisées dans ce dossier et de l'avis du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine, la directrice générale de l'Agence a, par décision du 6 novembre 2013, refusé l'inscription d'Endocell® sur la liste des techniques visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédés biologiques d'AMP; que la décision a par la suite été retirée le 30 juin 2014 pour vice de forme et qu'il a été décidé de procéder à un nouvel examen de la demande déposée par la polyclinique Jean Villar;

Considérant que la demande ne constitue pas un nouveau procédé biologique d'assistance médicale à la procréation au sens de l'article L. 2141-1 du code de la santé publique dans la mesure où elle n'introduit aucune manipulation supplémentaire des gamètes, tissus germinaux ou embryons; que la culture prolongée en milieu défini est une technique améliorant le procédé biologique d'AMP de fécondation *in vitro* avec ou sans micromanipulation déjà autorisée et que la demande vise à remplacer le milieu de culture synthétique habituellement utilisé par un tapis de cellules endométriales autologues dans le cadre d'une culture prolongée;

Considérant que la culture prolongée consiste à poursuivre pendant trois jours en moyenne la culture embryonnaire, à identifier au sein d'une cohorte embryonnaire les embryons capables de se développer *in vitro* jusqu'au stade blastocyste et à les sélectionner pour le transfert *in utero* ou la congélation embryonnaire; que la technique de culture prolongée de l'embryon humain utilisait à l'origine des milieux qui ne permettaient pas l'obtention d'un taux satisfaisant de blastocystes; qu'une première solution proposée, pour pallier ces conditions suboptimales, a été la culture sur des tapis cellulaires variés, soit autologues (cellules de la granulosa, de la trompe ou de l'endomètre) soit animales (cellules Véro, cellules épithéliales de rein de singe, pérennisées et couramment utilisées dans la fabrication des vaccins); que, parallèlement, des milieux de culture synthétiques ou définis, plus performants, ont été conçus pour s'adapter aux besoins de l'embryon jusqu'au stade de blastocyste; qu'ils sont désormais validés en tant que dispositifs médicaux en application de la réglementation européenne et que la coculture sur cellules Véro a quant à elle été interrompue pour des raisons de sécurité sanitaire;

Considérant que la technique proposée consiste dans l'usage d'un milieu de culture embryonnaire prolongée non synthétique; que ce milieu est constitué de cellules endométriales autologues de la patiente, prélevées lors d'un cycle précédant la fécondation *in vitro* et traitées par le laboratoire Génévrier pour produire le milieu Endocell®; que ce milieu a obtenu le renouvellement de son autorisation de mise sur le marché en tant que produit thérapeutique annexe le 20 septembre 2013 par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé;

Considérant cependant que le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine estime que le demandeur n'apporte pas à l'appui de sa demande les éléments permettant d'affirmer que la technique envisagée améliore l'efficacité et la reproductibilité des procédés biologiques d'AMP de fécondation *in vitro* sans et avec micromanipulation;

Considérant que deux équipes internationales (Z. Rozenwaks et A. Pellicer) utilisent depuis plusieurs années la coculture prolongée de l'embryon sur cellules endométriales; qu'elles justifient ce retour à l'utilisation des tapis cellulaires par la création d'un microenvironnement plus physiologique pour l'embryon humain que les milieux définis, en apportant le support de cellules endométriales autologues prélevées le jour du recueil ovocytaire et préparées par leurs propres laboratoires; que, s'ils ont publié des résultats satisfaisants en intraconjugal et après don d'ovocyte, il n'existe aucune étude récente de l'efficacité de cette technique comparée à la culture prolongée en milieu défini; que la seule publication, datée de 2008 (Dominguez *et al.*), est une étude rétrospective, réalisée à l'occasion d'une autre étude sur le profil de sécrétion des blastocystes qui se sont implantés, n'apportant que des données fragmentaires et non étayées;

Considérant qu'à l'occasion d'un protocole de recherche biomédicale autorisé en 2008, les laboratoires Génévrier ont tenté de démontrer l'efficacité du produit Endocell® dans une première étude randomisée multicentrique réalisée entre 2008 et 2011 en comparant les taux de grossesse clinique par transfert à J3 en milieu synthétique selon la pratique habituelle de la fécondation *in vitro* et à J5 après culture sur le produit Endocell®;

Considérant que, même si les demandeurs concluent à une augmentation significative du taux de grossesse clinique par transfert dans le groupe Endocell® comparé au groupe témoin, les conclusions, complétées par des éléments méthodologiques transmis ultérieurement par le demandeur, ne peuvent être retenues:

- qu'en effet, si le taux de grossesse par transfert était meilleur à J5 (Endocell®, 53,4 %) qu'à J3 (37,9 %), le protocole ne permettait pas de tester l'efficacité du produit mais seulement de comparer une stratégie de transfert embryonnaire à J3 après une culture courte en milieu défini par rapport à un transfert à J5 avec Endocell®; que ce choix de comparaison apparaît discutable dans la mesure où la culture prolongée est par elle-même susceptible d'améliorer les résultats par rapport à un transfert traditionnel à J3;
- que le protocole ne possédait pas de groupe contrôle utilisant une culture des embryons pendant cinq jours en milieu défini sans le produit Endocell®;
- que les taux de grossesse clinique par cycle stimulé et de naissance par transfert et par cycle ne sont pas différents dans les deux groupes alors que ces indicateurs reflètent davantage l'efficacité de ces tentatives;
- que l'étude aurait dû porter sur 720 tentatives et prévoyait une analyse intermédiaire à 300 tentatives mais que la recherche a été interrompue, faute de recrutement, après 232 tentatives analysables, sur les 339 patientes incluses sans qu'aucune méthode de correction du degré de signification n'ait été utilisée;
- qu'un article aurait été soumis à *Human Reproduction* en juin 2013 mais qu'il n'a toujours pas été publié à ce jour;

Considérant que la polyclinique Jean Villar présente à l'appui de sa demande une nouvelle étude comparative de cohorte rétrospective issue de la pratique de deux centres investigateurs de la première étude (CHU de Strasbourg et polyclinique Jean Villar), dont la participation au protocole de recherche biomédicale a été la plus importante en nombre de couples inclus dans l'étude; qu'il s'agit d'une cohorte rétrospective ouverte, non randomisée, sur 186 cycles témoins (dont 180 ont abouti à un transfert d'embryons unique) dont l'objectif est de comparer les tentatives avec technique du transfert à J5 après culture sur Endocell® ou sur milieu synthétique;

Considérant cependant que dans cette étude rétrospective, le groupe témoin concerne des femmes recrutées au cours de périodes chevauchantes avec l'étude prospective et que le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine s'interroge sur les raisons pour lesquelles ces nombreuses femmes n'ont pas été incluses dans l'étude prospective alors qu'elles ont été prises comme témoins dans l'étude rétrospective, soulignant un biais de sélection possible;

Considérant que l'équipe demanderesse présente toutes les compétences requises et a participé à l'essai clinique initial mais que les résultats de l'étude apparaissent difficiles à prendre en compte et ne permettent pas de conclure à l'efficacité de la technique, en particulier au regard du faible nombre de tentatives utilisant le produit Endocell® (38 cycles seulement inclus sur une période de trois ans, dont 26 ont abouti à un transfert d'embryon unique, le groupe contrôle en comportant 180); qu'il n'est pas démontré que les meilleurs résultats obtenus par les cycles utilisant le produit Endocell® sont liés à la culture autologue ou à la biopsie de l'endomètre, qui pourrait avoir un effet stimulant pour la nidation embryonnaire; que le conseil d'orientation estime que le fait qu'il s'agisse d'une étude non randomisée affaiblit la démonstration du demandeur et la preuve de l'efficacité des résultats;

Considérant que les éléments fournis à l'appui de la demande ne permettent pas d'affirmer que la technique améliore la sécurité du procédé; que, si elle semble garantir une bonne sécurité sanitaire pour les patientes, le prélèvement de l'endomètre de la patiente comporte des risques inhérents à toute intervention invasive; que les délais impartis pour le prélèvement (entre J6 et J8 post-ovulation dans le cycle précédant la fécondation *in vitro*), la circulation des éléments prélevés entre les cliniciens et biologistes d'AMP et les laboratoires Génévrier, et l'expérience à acquérir pour les biologistes constituent des facteurs qui doivent également être pris en compte;

Considérant enfin que le conseil d'orientation souligne que seule une étude prospective randomisée ayant pour objectif de comparer les taux de blastulation et les taux de grossesse sur des populations comparables et aux effectifs suffisants avec des durées identiques de culture en milieux synthétiques ou sur Endocell® permettrait d'étayer une demande d'inscription sur la liste des techniques améliorant les procédés biologiques d'assistance médicale à la procréation de fécondation *in vitro* avec ou sans micromanipulation;

Considérant en conséquence qu'il n'est pas établi que la technique objet de la demande améliore l'efficacité, la reproductibilité ou la sécurité des procédés biologiques d'assistance médicale à la procréation; que, par suite, les principes posés par la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (art. L. 2141-1 et suivants du code de la santé publique) et par le décret n° 2012-360 du 14 mars 2012 relatif aux procédés biologiques utilisés en assistance médicale à la procréation ne sont pas respectés,

Décide:

Article 1^{er}

L'inscription sur la liste des techniques visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédés biologiques d'assistance médicale à la procréation, en application des dispositions du code de la santé publique susvisés, de la culture embryonnaire prolongée en coculture sur cellules d'endomètre autologue (Endocell®) dans le cadre de la fécondation *in vitro* avec ou sans micromanipulation est refusée.

Article 2

Le directeur général adjoint chargé des ressources de l'Agence de la biomédecine est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée au *Bulletin officiel* du ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.

Le directeur général par intérim,
É. DELAS