DELIBERATION N° 2011-69 DU 26 SEPTEMBRE 2011
DE LA COMMISSION DE CONTROLE DES INFORMATIONS NOMINATIVES
PORTANT AVIS FAVORABLE SUR LA DEMANDE PRESENTEE PAR LE CENTRE HOSPITALIER PRINCESSE GRACE POUR AB SCIENCE RELATIVE A LA MISE EN ŒUVRE D'UN TRAITEMENT AUTOMATISE D'INFORMATIONS NOMINATIVES CONCERNANT UNE RECHERCHE DANS LE DOMAINE DE LA SANTE DENOMMEE AB06012

Vu la Constitution du 17 décembre 1962 ;

Vu la Convention de Sauvegarde des Droits de l'Homme et des Libertés Fondamentales du Conseil de l'Europe ;

Vu la Convention n° 108 du Conseil de l'Europe pour la protection des personnes à l'égard du traitement automatisé des données à caractère personnel et son protocole additionnel ;

Vu la Recommandation n° R(97) 5 du 13 février 1997 relative à la protection des données médicales ;

Vu la Déclaration d'Helsinki de l'association médicale mondiale sur les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, amendée ;

Vu la Loi n° 1.165 du 23 décembre 1993, modifiée, relative à la protection des informations nominatives, notamment son article 7-1 ;

Vu la Loi n° 1.265 du 23 décembre 2002 relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale ;

Vu l'Ordonnance Souveraine n° 16.312 du 6 mai 2004 rendant exécutoire l'Accord entre la Communauté Européenne et la Principauté de Monaco sur l'application de certains actes communautaires au territoire de la Principauté de Monaco, fait à Bruxelles le 4 décembre 2003 ;

Vu l'Ordonnance Souveraine n° 2.230 du 19 juin 2009 fixant les modalités d'application de la loi n° 1.165 du 23 décembre 1993, susvisée ;

Vu l'annexe II de l'Arrêté Ministériel n° 2003-265 du 3 mars 2003, modifié, fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments à usages humains ;

Vu l'avis favorable avec réserve émis par le Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale le 30 juillet 2010 portant sur une recherche biomédicale avec bénéfice individuel direct intitulée « *Etude AB06012 : étude prospective de phase 2b/3,*

multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée, avec trois groupes parallèles sur 24 semaines avec possibilité d'extension comparant l'efficacité et la tolérance de masitinib à 3 ou 6 mg/kg/j à celles de méthotrexate avec une randomisation 1 :1 :1, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active après échec 1) d'un traitement par méthotrexate, ou 2) d'un traitement de référence (DMARD) incluant au moins un agent biologique si le patient a déjà été en échec à méthotrexate ou 3) d'un traitement par méthotrexate en association avec un traitement de référence (DMARD) incluant les agents biologique » ;

Vu la demande d'avis, reçue le 30 juin 2011, concernant la mise en œuvre par AB Science localisée en France, représentée en Principauté de Monaco par le Centre Hospitalier Princesse Grasse, d'un traitement automatisé ayant pour finalité « *recherche dans le domaine de la santé* », dénommé « *étude prospective de phase 2b/3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée, avec trois groupes parallèles sur 24 semaines avec possibilité d'extension comparant l'efficacité et la tolérance de masitinib à 3 ou 6 mg/kg/j à celles de méthotrexate avec une randomisation 1 :1 :1, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active après échec 1) d'un traitement par méthotrexate, ou 2) d'un traitement de référence (DMARD) incluant au moins un agent biologique si le patient a déjà été en échec à méthotrexate ou 3) d'un traitement par méthotrexate en association avec un traitement de référence (DMARD) incluant les agents biologique* » ;

Vu le rapport de la Commission de Contrôle des Informations Nominatives en date du 26 septembre 2011 portant analyse dudit traitement automatisé ;

La Commission de Contrôle des Informations Nominatives

Préambule

Ce traitement entre dans le cadre de la réalisation sur le territoire de la Principauté de Monaco d'une recherche biomédicale telle que définie par la loi n° 1.265 du 23 décembre 2002 relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale.

Le Centre Hospitalier Princesse Grace (CHPG), établissement public, s'est constitué représentant sur le territoire Monégasque de la société de droit français AB Science, responsable de traitement.

Conformément à l'article 7-1 alinéa 3 de la loi n° 1.165 du 23 décembre 1993 relative à la protection des informations nominatives, modifiée, la mise en œuvre de ce traitement est soumise à l'avis préalable de la Commission de Contrôle des Informations Nominatives.

I. Sur la finalité et les fonctionnalités du traitement

Le traitement a été présenté à la Commission sous la finalité « *recherche dans le domaine de la santé* », dénommé « *étude prospective de phase 2b/3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée, avec trois groupes parallèles sur 24 semaines avec possibilité d'extension comparant l'efficacité et la tolérance de masitinib à 3 ou 6 mg/kg/j à celles de méthotrexate avec une randomisation 1 :1 :1, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active après échec 1) d'un traitement par méthotrexate, ou 2) d'un traitement de référence (DMARD) incluant au moins un agent biologique si le patient a déjà été en échec à méthotrexate ou 3) d'un traitement par méthotrexate en association avec un traitement de référence (DMARD) incluant les agents biologique* ».

Il concerne les patients du Centre Hospitalier Princesse Grasse (CHPG) souffrant d'une pathologie appelée polyarthrite rhumatoïde active ayant consenti à participer à l'étude et répondant aux critères d'enrôlement, et le médecin investigateur.

Ses fonctionnalités sont les suivantes :

- collecter et analyser des informations permettant de comparer l'efficacité et la tolérance du traitement par misitinib aux doses de 3 ou 6 mg/kg/j à celles de méthotrexate avec randomisation 1 :1 :1 c les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active après échec 1) de méthotrexate, ou 2) d'un traitement de référence (DMARD) incluant au moins un agent biologique si le patient a déjà été en échec à méthotrexate ou 3) d'un traitement par méthotrexate en association avec un traitement de référence (DMARD) incluant les agents biologique ;
- disposer d'éléments permettant de répondre aux impératifs de sécurité et d'efficacité du traitement à l'étude ;
- disposer d'élément permettant à terme de demander une autorisation de mise sur le marché du produit à l'étude pour le traitement de la pathologie ;
- disposer d'éléments non nominatifs permettant l'élaboration de publication sur le produit de l'étude.

La Commission rappelle qu'aux termes de l'article 10-1 de la loi n° 1.165 du 23 décembre 1993, modifiée, relative à la protection des informations nominatives, la finalité d'un traitement automatisé doit être déterminée, explicite et légitime.

Or, elle constate que la finalité mentionnée dans la demande d'avis n'est pas explicite car elle ne définit pas l'objectif du traitement. Elle relève néanmoins que l'intitulé de l'étude mentionné dans l'avis rendu le 30 juillet 2011 par le Comité d'éthique en matière de recherche biomédicale et la dénomination du traitement indiquée dans le dossier de demande d'avis permettent de la déterminer.

Aussi, elle considère que cet intitulé doit être repris au titre de la finalité du traitement afin que celle-ci réponde aux critères de la loi n° 1.165. Par ailleurs, le numéro de protocole identifiant de la recherche devra être rappelé.

La Commission estime donc que ce traitement a pour finalité de « *collecter et analyser les informations des patients ayant consenti à participer à l'étude prospective de phase 2b/3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée, avec trois groupes parallèles sur 24 semaines avec possibilité d'extension comparant l'efficacité et la tolérance de masitinib à 3 ou 6 mg/kg/j à celles de méthotrexate avec une randomisation 1 :1 :1, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active après échec 1) d'un traitement par méthotrexate, ou 2) d'un traitement de référence (DMARD) incluant au moins un agent biologique si le patient a déjà été en échec à méthotrexate ou 3) d'un traitement par méthotrexate en association avec un traitement de référence (DMARD) incluant les agents biologique* ». Elle considère que le traitement peut être dénommé « *Etude AB06012 – protocole n°2010-020992-21* ».

En outre, la Commission prend acte des éléments d'information apportés au patient selon lesquels les données le concernant seront utilisées anonymement pour évaluer non seulement cette étude, mais aussi peut-être d'autres études dans l'avenir.

Sur ce point, elle rappelle que l'article 10-1 de la loi n° 1.165 dispose qu'un traitement ne peut être mis en œuvre que pour une finalité déterminée et que les informations nominatives collectées ne peuvent être exploitées ultérieurement de manière incompatible avec cette finalité.

Aussi, la Commission appelle l'attention du responsable de traitement sur le risque de détournement de finalité du traitement automatisé des informations nominatives en objet si celles-ci venaient à être exploitées pour d'autres objectifs que celui mentionné dans la finalité.

II. Sur la justification et la licéité du traitement

Le responsable de traitement indique que le traitement est justifié par le consentement de la personne concernée, c'est-à-dire du patient.

La Commission rappelle qu'aux termes de l'article 12 de la loi n° 1.165, le traitement, automatisé ou non, faisant apparaître, directement ou indirectement des données relatives à la santé, y compris les données génétiques, est interdit sauf « *lorsque la personne concernée a librement donné son consentement écrit et exprès, notamment dans le cadre de la loi n° 1.265 du 23 décembre 2002 relative à la p rotection des personnes dans la recherche biomédicale, sauf dans le cas où la loi prévoit que l'interdiction visée au premier alinéa ne peut être levée par le consentement de la personne concernée. Cette dernière peut, à tout moment, revenir sur son consentement et solliciter du responsable ou de l'utilisateur du traitement la destruction ou l'effacement des informations la concernant* ».

A cet égard, elle constate que, conformément à l'article susvisé, la personne concernée donnera librement son consentement écrit et exprès, et que des procédures ont été établies pour lui permettre de revenir sur ce consentement.

Toutefois, elle relève que si la personne concernée peut effectivement revenir sur son consentement, elle ne peut solliciter la destruction ou l'effacement de ses informations, comme prévues à l'article 12 de la loi n° 1.165.

La Commission observe que le principe précédent introduit dans la loi n° 1.165 en 2008 se heurte aux obligations légales particulières imposées au responsable de traitement et à l'investigateur de la recherche en Principauté de Monaco, telles que formalisées, notamment, par la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 s ur le médicament à usage humain, par l'annexe II de l'arrêté ministériel n° 2003-265 du 3 mars 2003, modifié, fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments à usages humains et, plus généralement par les obligations de conservation et d'archivage des informations et données collectées et traitées dans le cadre de recherches biomédicales.

Elle estime donc que les procédures mises en place par le responsable de traitement sont conformes aux impératifs encadrés par le Code de bonnes pratiques cliniques, et aux obligations de conservation des renseignements et documents essentiels de la recherche en objet.

Elle considère que ce traitement est justifié conformément aux dispositions de l'article 10-2 de la loi n° 1.165.

III. Sur les informations traitées

Les informations traitées sur le patient sont pseudo-anonymisées. Si le médecin du CHPG, dit médecin investigateur, connaît le patient et peut l'identifier, hors de l'établissement, le sujet est identifié par un « *numéro de patient* » attribué lors de l'inclusion.

Ce numéro est formé de trois groupes de chiffres : le numéro du pays, le numéro attribué au CHPG en tant que centre d'étude, et le numéro attribué au patient par incrémentation.

Les informations nominatives traitées par le médecin investigateur à des fins de maintien de la liste d'identification des patientes sont :

- identité du patient : numéro de sujet, nom et prénom du patient, date de naissance, sexe, numéro du dossier médical du CHPG ;
- adresses et coordonnées : adresse ;
- éléments liés à l'étude : date du consentement, date de fin de participation à l'étude ;
- identité de l'investigateur principale : nom, prénom, numéro attribué au CHPG en tant que site de recherche ;
- coordonnées professionnelles de l'investigateur : téléphone, faxe, adresse.

Les informations nominatives traitées par le médecin investigateur relatives aux personnes intervenant dans l'étude au sein du CHPG :

- identité du professionnel : nom, prénom, titre, initiales, signature :
- profession : rôle dans le déroulement de l'étude, date de début et de fin de participation à l'étude à ce titre.

Les informations, indirectement nominatives, objet du présent traitement sont :

- identité du patient : numéro de sujet, initiales du patient, sexe, date de naissance, âge, date de décès ;
- identité du médecin investigateur : nom, prénom, initiale et signature ;
- données de santé : caractéristiques physiques (âge, taille, poids), date du premier diagnostic, critères de diagnostics, antécédents médicaux personnels familiaux, traitements médicaux précédents et concomitants, interventions et hospitalisations prévues, examens articulaires, sévérité de la maladie, fonctionnalité globale, données biologiques, signes vitaux, ECG, examen radiographique pulmonaire, examen physique, analyses urinaire, évènements médicaux indésirables, score Hamilton, spermogramme, utilisation d'une méthode contraceptive, test de grossesse, cycle menstruel, cytologie urinaire ;

Les informations ont pour origine :

- le dossier médical du patient du CHPG ;
- le patient au travers d'échanges avec le médecin ;
- le médecin investigateur ;
- l'application de randomisation pour le suivi des médications à inoculer à chaque patient.

La Commission observe que le dossier médical des patients du CHPG fait référence au traitement de cet établissement ayant pour finalité de « *gérer les informations médicales du patient afin d'assurer sa prise en charge lors de ses venues au CHPG* », lequel a été légalement mis en œuvre par décision du Directeur du CHPG le 12 décembre 2010, après avis favorable de la Commission par délibération n° 2010-49 du 6 décembre 2010.

Les informations nominatives sont collectées par un praticien de santé soumis au secret professionnel. Elles seront communiquées de manière à assurer la confidentialité des

données d'identité et de santé du sujet. Par ailleurs, toutes les personnes appelées à collaborer à l'étude sont tenues à des obligations de confidentialité et de secret.

La Commission considère que les informations collectées sont « *adéquates, pertinentes et non excessives* » au regard de la finalité du traitement, conformément aux dispositions de l'article 10-1 de la loi n° 1.165, modifiée.

IV. Sur les droits des personnes concernées

➢ Sur l'information des personnes concernées

La Commission relève que l'information préalable des personnes concernées est faite par le biais du formulaire d'information des patientes et du formulaire de consentement à participer à la recherche.

Elle constate que les mentions d'information prévues à l'article 14 de la loi n° 1.165 sont reprises dans ces documents.

Toutefois, afin que l'information des patients soit conforme aux déclarations du responsable de traitement quant aux modalités de fonctionnement du traitement, la notice d'informations des patients devra être modifiée. Ainsi, la mention *« les données de l'étude pourront être transférées vers d'autres pays* » devra être supprimée et remplacée par « *les données de l'étude seront transférées en France* », et celle indiquant «*vous acceptez que les données vous concernant soient communiquées au promoteur ainsi qu'aux autorités réglementaires, en France, en Europe comme à l'extérieur de l'Europe* » devra être modifiée par « *vous acceptez que les données vous concernant soient communiquées au promoteur ainsi qu'aux autorités réglementaires en France et en Principauté de Monaco ».*

Si les informations sont destinées à être communiquées vers d'autres pays que la France, alors une demande d'avis modificative devra être soumise à la Commission, complétée, le cas échéant, par des demandes d'autorisations pour les organismes localisés hors de l'Europe.

Par ailleurs, le responsable de traitement ne détaille pas les informations relatives aux origines ethniques des patients qui pourraient être collectées et la Commission n'en a pas trouvé trace dans les documents soumis à son examen. S'agissant de données sensibles dont la collecte est strictement encadrée par la loi n° 1.165, la référence aux données ethniques devra être enlevée de la notice d'information des patients.

➢ Sur les droits d'accès, de rectification ou de suppression des informations

La Commission observe que le droit d'accès est exercé par voie postale ou au sein du CHPG auprès du médecin investigateur.

Le droit de rectification, de suppression et d'opposition s'exercent de la même manière auprès du médecin investigateur.

Elle constate que ces mesures sont conformes aux dispositions de la loi n° 1.165, susvisée.

Sur le délai de communication des informations au patient, le responsable de traitement indique que la réponse à une demande de droit d'accès se fera sous 30 jours « *sauf exception* ». La Commission relève que le responsable de traitement n'a pas motivé, ni expliqué cette exception à la règle posée à l'article 15 alinéa 2 de la loi n° 1.165.

Elle rappelle, qu'aux termes de cet article, il n'appartient pas au responsable de traitement de déterminer s'il peut par exception ne pas communiquer d'information aux personnes concernées, mais à la Commission.

En l'espèce, la Commission relève que le protocole de l'étude fonctionne sur processus en double aveugle. Considérant les impératifs de protection des informations nominatives, la Commission estime que le droit d'accès des patients à leurs informations doit pouvoir être exhaustif. Prenant en considération les conséquences de la levée de l'insu pour le déroulement de la recherche envisagée, elle estime que la patiente devra être informée des conséquences de la communication des informations collectées en aveugle, que cette communication implique pour elle de renoncer à participer à la poursuite de l'étude. Dans le cas où l'exercice de ces droits gênerait la bonne conduite de l'essai, car il viendrait lever la procédure de double aveugle du protocole, le médecin devra motiver sa réticence à communiquer certaines données. Si le patient souhaite tout de même obtenir ses informations, alors elles devront lui communiquées dans les délais prévues par la loi.

V. Sur les destinataires et les personnes ayant accès au traitement

Les personnes qui, en raison de leurs fonctions, ont accès aux informations nominatives sont :

- le médecin investigateur du CHPG en inscription, modification, mise à jour et consultation ;
- l'attachée de recherche clinique du CHPG : en inscription, modification, mise à jour et consultation.
- les personnels habilités de l'autorité réglementaire monégasque et française : en consultation ;
- le personnel habilité du promoteur – AB Science : en consultation ;
- le personnel habilité du promoteur ou habilité par lui à des fins d'audit : en consultation ;
- les membres du comité de surveillance indépendant instauré pour cette étude.

Le responsable de traitement indique que le personnel habilité d'autorités réglementaires étrangères a accès au traitement. Toutefois, il appert des éléments du dossier que le traitement est censé être exploité qu'en France. Aussi, la Commission a tenu compte des descriptions du responsable de traitement et relève que des autorités réglementaires autres que françaises ou monégasques ne paraissent pas être concernées par ce traitement.

Les personnes, agissant sous l'autorité du responsable de traitement, qui, en raison de leurs fonctions, ont accès aux informations pseudo-anonymisées sont :

- le promoteur de l'étude : AB Science en France ;
-
- le personnel de Clinsight pour le traitement des cahiers d'observation électronique en France ;
- le personnel de Cardinal Système – IWRS chargé de la randomisation des patients, localisée en France.

VI. Sur la sécurité du traitement et des informations

Les mesures prises pour assurer la sécurité et la confidentialité du traitement et des informations qu'il contient n'appellent pas d'observation de la part de la Commission.

Elle rappelle néanmoins que, conformément à l'article 17 de la loi n°1.165, modifiée, les mesures techniques et organisationnelles mises en place afin d'assurer la sécurité et la confidentialité du traitement au regard des risques présentés par ce traitement et de la nature des données à protéger devront être maintenues et mises à jour en tenant compte de l'état de l'art, afin de permettre de conserver le haut niveau de fiabilité attendu tout au long de la période d'exploitation du présent traitement.

VII. Sur la durée de conservation

La Commission relève que les informations nominatives collectées seront conservées 15 ans à partir de la collecte des informations.

Elle considère que la durée de conservation est conforme aux exigences légales. Elle demande au responsable de traitement de veiller à ce que cette durée de conservation soit respectée par l'ensemble des prestataires qui interviendront sous l'autorité du promoteur.

Par ailleurs, si les informations devaient être conservées plus longtemps selon les résultats de l'étude et sa portée, elle rappelle au responsable de traitement qu'il devra lui soumettre une demande d'autorisation afin de permettre une conservation des données au-delà de celle prévue à la présente demande d'avis, conformément à l'article 9 de la loi n°1.165.

Après en avoir délibéré

Prend acte de l'avis favorable avec réserve émis par le Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale le 30 juillet 2010 concernant la recherche biomédicale avec bénéfice individuel direct intitulée « *Etude AB06012 : étude prospective de phase 2b/3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée, avec trois groupes parallèles sur 24 semaines avec possibilité d'extension comparant l'efficacité et la tolérance de masitinib à 3 ou 6 mg/kg/j à celles de méthotrexate avec une randomisation 1 :1 :1, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active après échec 1) d'un traitement par méthotrexate, ou 2) d'un traitement de référence (DMARD) incluant au moins un agent biologique si le patient a déjà été en échec à méthotrexate ou 3) d'un traitement par méthotrexate en association avec un traitement de référence (DMARD) incluant les agents biologique* » ;

Rappelle qu'aux termes de l'article 10-1 de la loi n° 1.165 du 23 décembre 1993, modifiée, relative à la protection des informations nominatives, la finalité d'un traitement automatisé doit être déterminée, explicite et légitime, et, que les informations ne doivent pas être traitées ultérieurement de manière incompatibles avec cette finalité ;

Demande que :

- la finalité du présent traitement soit modifiée par « *collecter et analyser les informations des patientes ayant consenti à participer à l'étude prospective de phase 2b/3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée, avec trois groupes parallèles sur 24 semaines avec possibilité d'extension comparant l'efficacité et la tolérance de masitinib à 3 ou 6 mg/kg/j à celles de méthotrexate avec une randomisation 1 :1 :1, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active après échec 1) d'un traitement par méthotrexate, ou 2) d'un traitement de référence (DMARD) incluant au moins un agent biologique si le patient a déjà été en échec à méthotrexate ou 3) d'un traitement par méthotrexate en association avec un traitement de référence (DMARD) incluant les agents biologique* », *dénommée* « *Etude AB06012 – protocole n°2010-020992-21* » ;

- la notice d'information des personnes soit modifiée comme précisé dans la délibération, afin qu'elle soit conforme aux modalités de fonctionnement du traitement tel que soumis à l'avis de la CCIN ;

- le droit d'accès aux informations soit réalisé conformément à l'article 15 de la loi n°1.165, dans les 30 jours suivants la demande, sauf si une fois informé des conséquences de cette demande le patient renonce a obtenir communication des données ;

A la condition de la prise en compte de ce qui précède,

La Commission de Contrôle des Informations Nominatives **émet un avis favorable à la mise en œuvre par AB Science France, représentée en Principauté de Monaco par le Centre Hospitalier Princesse Grace, d'un traitement automatisé ayant pour finalité « *collecter et analyser les informations des patientes ayant consenti à participer à l'étude prospective de phase 2b/3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée, avec trois groupes parallèles sur 24 semaines avec possibilité d'extension comparant l'efficacité et la tolérance de masitinib à 3 ou 6 mg/kg/j à celles de méthotrexate avec une randomisation 1 :1 :1, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active après échec 1) d'un traitement par méthotrexate, ou 2) d'un traitement de référence (DMARD) incluant au moins un agent biologique si le patient a déjà été en échec à méthotrexate ou 3) d'un traitement par méthotrexate en association avec un traitement de référence (DMARD) incluant les agents biologique* », dénommée « *Etude AB06012 – protocole n°2010-020992-21* ».**

Le Président,

Michel SOSSO