DELIBERATION N° 2014-142 DU 8 OCTOBRE 2014 DE LA COMMISSION DE CONTROLE DES INFORMATIONS NOMINATIVES PORTANT AVIS FAVORABLE A LA MISE EN ŒUVRE DU TRAITEMENT AUTOMATISE D'INFORMATIONS NOMINATIVES AYANT POUR FINALITE «*COLLECTER ET ANALYSER LES DONNEES DES PATIENTS AYANT CONSENTI A PARTICIPER A LA SOUS-ETUDE GENETIQUE DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE ABIRA : COMMENT PREDIRE, ANALYSER ET DIMINUER LES RISQUES D'IMMUNISATION CONTRE LES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES UTILISES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ?* », DENOMME « *SOUS-ETUDE GENETIQUE DE L'ETUDE ABIRA- N° EUDRACT 2013-A01268-37* », PRESENTE PAR L'ASSISTANCE PUBLIQUE – HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (FRANCE), REPRESENTEE EN PRINCIPAUTE DE MONACO PAR LE CENTRE HOSPITALIER PRINCESSE GRACE

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 du 4 novembre 1950 ;

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 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° 4.518 du 212 octobre 2013 rendant exécutoire l'annexe à 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, telle que modifiée par la décision n° 1/2013 du Comité mixte institué par ledit Accord adopté le 12 juillet 2013 ;

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'Arrêté Ministériel n° 2003-118 du 10 février 2003 fixant les conditions d'application de la Loi n° 1.265 du 23 décembre 2002 relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale ;

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 le Code de déontologie médicale ;

Vu la délibération n° 2011-82 du 21 octobre 2011 de la Commission de Contrôle des Informations Nominatives portant recommandation sur les principes européens applicables aux traitements automatisés ou non automatisés d'informations nominatives ;

Vu la délibération n° 2014-90 du 10 juin 2014 portant avis favorable à la mise en œuvre du traitement automatisé d'informations nominatives ayant pour finalité « *Collecter et analyser les données des patients ayant consenti à participer à la recherche biomédicale ABIRA : Comment prédire, analyser et diminuer les risques d'immunisation contre les traitements biologiques utilisés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde* », dénommé « *Etude ABIRA – n° EudraCT 2013-A01268-37* » ;

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

Vu la demande d'avis, reçue le 11 juillet 2014, concernant la mise en œuvre par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), localisé en France, représenté en Principauté de Monaco par le Centre Hospitalier Princesse Grace, d'un traitement automatisé ayant pour finalité « *Collecter et analyser les données des patients ayant consenti à participer à la sous-étude génétique de la recherche biomédicale ABIRA : Comment prédire, analyser et diminuer les risques d'immunisation contre les traitements biologiques utilisés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde*», dénommé « *Etude ABIRA – n° EudraCT 2013-A01268-37* » ;

Vu l'avis favorable émis par le Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale, le 28 mars 2014, portant sur ladite recherche biomédicale ;

Vu la prorogation du délai d'examen de la présente demande d'avis notifiée au responsable de traitement le 9 septembre 2014, conformément à l'article 19 de l'Ordonnance Souveraine n° 2.230 susmentionnée ;

La Commission de Contrôle des Informations Nominatives,

Préambule

Par délibération n° 2014-90 du 10 juin 2014, susvisée, la Commission a émis un avis favorable à la mise en œuvre du traitement automatisé d'informations nominatives ayant pour finalité « *Collecter et analyser les données des patients ayant consenti à participer à la recherche biomédicale ABIRA : Comment prédire, analyser et diminuer les risques d'immunisation contre les traitements biologiques utilisés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde* », dénommé « *Etude ABIRA – n° EudraCT 2013-A01268-37* » ;

Cette recherche a reçu un avis favorable du Comité d'éthique en matière de recherche biomédicale, tel que prévu par la loi n° 1.265, susvisée.

Parallèlement à cette étude dite principale, le protocole d'étude soumis au Comité d'éthique prévoit la mise en place d'une étude secondaire ou sous-étude s'intéressant au profil génétique des sujets.

Cette sous-étude étant soumise à des procédures particulières, la mise en œuvre du traitement automatisé d'informations nominatives associé est soumise à l'avis de la Commission dans le cadre d'une demande distincte.

Le Centre Hospitalier Princesse Grace (CHPG), établissement public, s'est constitué représentant sur le territoire monégasque de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), localisé en France, responsable de traitement.

I. Sur la finalité et les fonctionnalités du traitement

La finalité du traitement est « *Collecter et analyser les données des patients ayant consenti à participer à la sous-étude génétique de la recherche biomédicale ABIRA : Comment prédire, analyser et diminuer les risques d'immunisation contre les traitements biologiques utilisés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde* ». Il est dénommé « *Etude ABIRA – n° EudraCT 2013-A01268-37* ».

Elle porte sur les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant leur premier traitement par anti-TNT-α ou par Rituximab (en première intention ou après échec de tout biopharmaceutique) qui auront été inclus dans l'étude principale et auront consenti à la sous-étude en objet.

Elle a pour objectif de *« déterminer une éventuelle relation entre les gènes et des biomarqueurs prédictifs précoces et l'apparition d'anticorps anti-biomédicaments ou un autre type de réactions aux médicaments* ». Ainsi, les prélèvements de sang spécifiques à cette sous-étude serviront « *également pour étudier comme facteurs prédisposant à l'immunogénicité des variations génétiques, associées au risque de développer une polyarthrite rhumatoïde ou susceptibles d'influencer la réponse au traitement* ». « *Les cellules, l'ADN et l'ARN serviront à identifier des modifications pouvant prédire l'efficacité du traitement* ».

Le traitement concerne les patients inclus dans le protocole de recherche ABIRA ayant consenti à participer à la sous-étude génétique, ainsi que les médecins investigateurs, l'attaché clinique en charge de la recherche et les personnels intervenant au cours de l'étude sous l'autorité du responsable de traitement.

Ses fonctionnalités sont les suivantes :

- organiser l'inclusion des patients ;
- identifier les échantillons de sang spécifiques à la sous-étude ;
- analyser les données des sujets conformément aux objectifs scientifiques et au protocole défini pour l'étude ABIRA (Anti-Biopharmaceutical Immunization – Rheumatoid Arthritis);
- conserver les échantillons et les résultats des analyses réalisées dans le respect des réglementations applicables.

La Commission constate que la finalité du traitement est déterminée et explicite, conformément aux dispositions de l'article 10-1 de la loi n° 1.165, modifiée.

La Commission relève que la dénomination du présent traitement et celle du traitement portant sur la recherche principale sont identiques. Aussi, afin de veiller à la lisibilité des traitements, particulièrement pour les sujets de l'étude, elle suggère que la dénomination du présent traitement soit modifiée par « *Sous-étude génétique de l'étude ABIRA – n° EudraCT 2013-A01268-37* ».

II. Sur la licéité et la justification du traitement

➢ *Sur la licéité du traitement*

La Commission constate que le Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale n'a pas fait d'observations sur cette sous-étude intégrée dans le protocole ABIRA permettant, d'une part, la collecte d'échantillons de sang, leur acheminement et conservation dans une banque d'échantillons en France et aux Pays-Bas, d'autre part, la réalisation d'analyses du type génétique aux Pays-Bas, en Angleterre et en France, ainsi que l'exploitation des résultats.

Ce traitement comporte des données de santé soumises aux dispositions de l'article 12 de la loi n° 1.165. Le responsable de traitement précise à ce titre, d'une part, que les personnes concernées donneront un consentement écrit et exprès au traitement de leurs données pour cette sous-étude d'autre part, que le traitement est nécessaire dans l'intérêt de la recherche soumise au Comité d'éthique.

La Commission relève que la législation monégasque n'encadre pas la collecte d'échantillon de sang à des fins de recherches génétiques. Elle observe qu'en France, le responsable de traitement est soumis à une législation spécifique, particulièrement, la loi sur la bioéthique, le Code civil, le Code de la santé publique et le Code pénal.

Elle prend acte de l'avis favorable du Comité consultatif d'éthique, susvisé.

➢ *Sur la justification du traitement*

Le traitement est justifié par le consentement des patients et par la réalisation d'un intérêt légitime poursuivi par le responsable de traitement qui ne méconnaît ni l'intérêt, ni les droits et libertés fondamentaux des personnes concernées.

L'intérêt légitime mis en avant pour le traitement des données des patients est l'intérêt de la recherche. Dans ce sens, il respecte, sous la responsabilité des médecins, les règles et garanties élaborées par le législateur afin de protéger les patients qui acceptent de participer à des recherches biomédicales. Ces droits sont précisés dans la notice d'information destinée au patient et dans le consentement de participation signé par chaque patient.

En outre, toute personne intervenant dans le processus du traitement des informations est soumise à une obligation de secret.

La Commission relève que le présent traitement est justifié conformément à l'article 10-2 de la loi n° 1.165.

Par ailleurs, la Commission observe que le consentement des patients vise également à permettre l'utilisation des échantillons « *pour des recherches médicales dans le champ concernant la pathologie pour laquelle [le patient est] pris en charge* » (…) *« il pourra être utilisé pour des recherches effectuées en partenariat avec un ou plusieurs organismes publics ou privés* ».

La Commission précise que le présent avis ne porte que sur le traitement décrit dans la présente demande d'avis. Elle rappelle toutefois que le consentement des patients au traitement de informations nominatives doit être non seulement écrit, mais également exprès.

III. Sur les informations nominatives traitées

- ***Sur les informations nominatives traitées sur les personnels du CHPG***

Les informations traitées sur les personnels du CHPG intervenant au cours de l'étude sont :

- identité : nom, prénom ;
- données d'identification électronique : login, mot de passe ;
- données de connexions : données d'horodatage et opérations réalisées lors des accès.

Les informations relatives à l'identité et aux coordonnées ont pour origine le curriculum vitae des intervenants. Les données d'identification électronique ont pour origine le prestataire technique en charge de la sécurité des données. Enfin, les données de connexion ont pour origine les logiciels et applications mis en place afin d'assurer la qualité et la sécurité des données au cours de l'étude.

- ***Sur les informations nominatives traitées sur les patients***

Les informations traitées sur le patient feront l'objet d'une double codification pour séparer les informations médicales des sujets de leurs données génétiques.

Ainsi les données de l'étude clinique ABIRA (codées par le code patient décrit dans la délibération n° 2014-90, susvisée) stockées dans le système de gestion des données cliniques seront dissociées des données génétiques en objet qui seront conservées dans la base de données comportant des données de pharmacogénétique (codée par un identifiant génétique) située dans un environnement spécifique.

La clé liant le numéro de patient et l'identifiant génétique sera maintenue par un tiers, selon des procédures de contrôle d'accès particulières. La correspondance entre les données cliniques et des données de pharmacogénétique ne sera possible qu'avec l'utilisation de cette clé. Toutes les données seront saisies uniquement sous forme codée afin de maintenir la confidentialité des informations.

Les informations traitées de manière non automatisée permettant l'identification des patients à l'usage exclusif du médecin investigateur du CHPG sont celles utilisées pour l'étude principale précitée, à savoir :

- identité du patient : initiales, étiquette patient ;
- identification du CHPG en tant que centre d'étude : adresse du centre, numéro du centre, ville ;
- identité du médecin investigateur principal : nom, prénom, signature ;
- informations sur le suivi de l'étude : date de visite, raison de non inclusion.

➢ ***Sur les informations indirectement nominatives traitées dans le cahier d'observations et les documents liés à l'étude***

Lorsque les patients auront accepté de participer à la sous-étude en objet, les cahiers électroniques d'observations, décrits dans le cadre du traitement concernant l'étude principale, seront complétés par les informations suivantes :

- identité : numéro de prélèvement ;
- données de santé : mention du type d'analyse à réaliser sur l'échantillon de sang du patient (ADN, ARN…) ;
- données ethniques et raciales : identification de l'ethnie ou de la race du patient (caucasien – blanc ; noir ; asiatique – oriental ; autre : à spécifier), pays d'origine des parents et des grands-parents.

Par ailleurs, afin d'assurer la traçabilité des échantillons de sang prélevé, les informations indirectement nominatives traitées dans une base distincte de la base ABIRA seront :

- identité : numéro de prélèvement suivi d'une procédure de « *dé-identification* » par l'attribution d'un « *Code génétique* » ou « *Code de dé-identification* » au sein du laboratoire destinataire des informations pour les prélèvements destinés aux analyses ADN ;
- données de santé : résultats des analyses.

La Commission relève que le présent traitement exploite des informations faisant apparaître les origines raciales des patients, au travers des données relatives à l'ethnie et aux pays d'origine des parents et des grands-parents. Le responsable de traitement précise que ces données seront utiles pour l'interprétation de l'étude génétique et seront uniquement utilisées à cette fin.

Comme précisé dans la délibération n° 2014-90 du 10 juin 2014, susvisée, la Commission relève que ces données ne seront être traitées si les patients n'ont pas donné leur consentement à l'examen de leurs caractéristiques génétiques.

➢ ***Sur l'origine des informations des patients***

Les informations ont pour origine les médecins investigateurs pour l'identification des échantillons et la mention du type d'analyse à réaliser, le patient pour les informations relatives aux origines ethniques.

Les données issues de la procédure de « *dé-identification* » des prélèvements et les résultats des analyses ont pour origine les médecins destinataires des échantillons selon les attributions qui leur sont dévolues, comme précisé au point VI de la présente.

La Commission constate que les informations collectées au sein dudit traitement sont « *adéquates, pertinentes et non excessives* » au regard de la finalité du traitement, conformément à l'article 10-1 de la loi n° 1.165, modifiée. Par ailleurs, elle relève que des mesures particulières ont été mises en place afin de veiller à « *dé-identifier* » les échantillons de sang pour prévenir les risques inhérents aux données génétiques.

IV. Sur les droits des personnes concernées

- ***Sur l'information préalable***

L'information préalable des patients est réalisée par un document spécifique et par une mention particulière intégrée dans un document remis à l'intéressé.

La notice d'information identifie clairement les destinataires des échantillons de sang, les attributions de chaque médecin destinataire, ainsi que les mesures prises pour éviter une possible identification du patient à partir des résultats d'analyse.

En outre, cette notice prévoit expressément que le patient dispose d'un accès à l'ensemble de ses données médicales directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de son choix. En outre, si le patient décide d'interrompre sa participation il pourra préciser au médecin qui le suit s'il souhaite ou non que les données recueillies, jusqu'au moment de sa décision, soient utilisées.

Le consentement des patients devra préciser la finalité du présent traitement, conformément aux dispositions de l'article 14 de la loi n° 1.165.

- ***Sur l'exercice du droit d'accès, de modification et de mise à jour***

Le droit d'accès s'exerce par voie postale ou sur place auprès du médecin signataire du consentement du patient, ou du médecin investigateur principal en charge de la réalisation de l'étude au sein du CHPG.

Par ailleurs, le patient pourra disposer d'information complémentaire sur les modalités de conservation des prélèvements biologiques en s'adressant auprès du médecin responsable, nommément identifié, de la collection biologique réalisée.

La Commission constate que les modalités d'exercice des droits des personnes concernées sont conformes aux dispositions des articles 12, 13, 15 et 16 de la loi n° 1.165, susvisée.

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

- ***Sur les personnes ayant accès au traitement***

Les habilitations permettant l'accès au traitement et aux informations relèvent de l'autorité du responsable de traitement qui assure la pleine et entière responsabilité de la conduite du projet français et monégasque.

Les personnes ayant accès aux informations sont :

- le médecin investigateur du CHPG : en inscription, modification, mise à jour et consultation ;
- l'attaché de recherche clinique du CHPG : en inscription, modification, mise à jour et consultation ;

- le personnel autorisé de l'AS-HP : en consultation (pour les informations saisies sur la base de données principale) ;
- le personnel autorisé du prestataire technique en charge du data management : en consultation et extraction des données (pour les informations saisies sur la base de données principale) ;
- le personnel de l'INSERM U669 de l'Université Paris Sud – Hôpital Paul Brousse autorisé à des fins d'analyses statistiques des données : en extraction des données (pour les informations saisies sur la base de données principale) ;
- le personnel de télémédecine autorisé : en consultation et extraction des données (pour les informations saisies sur la base de données principale) ;
- les personnels des autorités réglementaires et sanitaires monégasques et françaises : en consultation.

➢ ***Sur les destinataires des informations***

Les personnes également destinataires des données pseudo-anonymisées traitées dans le cadre de la présente recherche sont :

- le personnel autorisé du laboratoire d'immunologie de l'hôpital Le Kremlin Bicêtre, en France : réception des prélèvements, réalisation des opérations spécifiques prévues au protocole de recherche, conservation de l'ARN et ADN jusqu'à la fin de l'étude, transfert des éléments nécessaire aux analyses ;
- le personnel autorisé de l'INSERM U1012 du CHU de Bicêtre en France, à des fins d'analyses des échantillons destinés aux analyses ADN et de leur conservation ;
- le personnel autorisé de l'Académie de Médecine Centrale d'Amsterdam en Hollande à des fins d'analyses des échantillons destinés aux analyses ARN et de leur conservation ;
- le personnel autorisé de l'université collège de Londres en Angleterre à des fins d'analyse des cellules purifiées.

Tous sont localisés dans des pays disposant d'un niveau de protection adéquat en matière de protection des informations nominatives, et soumis à des règles strictes de secret professionnel encadrées par des législations spécifiques.

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'observations 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

Les informations collectées et les échantillons biologiques seront conservés 15 ans à compter de la fin de la recherche.

Cette durée de conservation n'appelle pas d'observations.

Après en avoir délibéré, la Commission

Prend acte de l'avis favorable émis par le Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale le 28 mars 2014, portant sur une recherche biomédicale avec bénéfice individuel direct intitulée « *Etude ABIRA : Comment prédire, analyser et diminuer les risques d'immunisation contre les traitements biologiques (BioPharmaceutiques, BP) utilisés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde* » ;

Demande que la finalité du traitement soit mentionnée dans le formulaire de consentement des patients ;

Invite le responsable de traitement à modifier la dénomination du traitement par « *Sous-étude génétique de l'étude ABIRA – n° EudraCT 2013-A01268-37* » ;

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

La Commission de Contrôle des Informations Nominatives **émet un avis favorable à la mise en œuvre par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), représenté en Principauté de Monaco par le Centre Hospitalier Princesse Grace, d'un traitement automatisé ayant pour finalité «*Collecter et analyser les données des patients ayant consenti à participer à la sous-étude génétique de la recherche biomédicale ABIRA : Comment prédire, analyser et diminuer les risques d'immunisation contre les traitements biologiques utilisés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ?* », dénommé « *Sous-étude génétique de l'étude ABIRA- N° EudraCT 2013-A01268-37* »,**

Le Président,

Guy MAGNAN