

DÉBAT AUTOUR DES NOTIONS DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE ET DE RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

DEBATE ABOUT NOTIONS OF INTERVENTIONAL RESEARCH AND NON-INTERVENTIONAL RESEARCH

Par **Thomas ROCHE*** & **Anne LE LOUARN****

RÉSUMÉ

A l'heure de la publication du Règlement Européen encadrant les essais cliniques de médicament, il est opportun de s'interroger sur la nécessité de créer un régime spécifique applicable aux recherches non interventionnelles dans le code de la santé publique et donc de la portée de la Loi française du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. Était-il nécessaire de créer un régime spécifique distinct de celui applicable aux traitements de données personnelles ? Ce nouveau régime est-il compatible avec la réglementation européenne ?

MOTS-CLÉS

Etude non interventionnelle, Essais cliniques, CPP, Règlement (UE) n° 536-2014, Loi n° 2012-300, Loi Jardé, CCTIRS, CNIL.

* Avocat associé, membre du Barreau de Lyon et Montréal
troche@delsolavocats.com

** Juriste – Référente de la Cellule Juridique-Valorisation du CHU de Nantes. anne.lelouarn@chu-nantes.fr

SUMMARY

At a time when UE Regulation on clinical trials for medicines is published, it is appropriate to consider the need to create a specific regime for non-interventional researches in the French Code of Public Health and thus the scope of the French law of 5 March 2012 on research involving human beings. Was it necessary to create a separate specific regime from that applicable to personal data processing? Is this new regime compatible with European regulations?

KEYWORDS

Non-interventional study, Clinical trials, Ethical Committee, Regulation (UE) No 536-2014, French law of 5 March 2012, Jardé Law, French Advisory Committee on the treatment of information within health researches (CCTIRS), French Data Protection Authority (CNIL).

A lors que la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi « Jardé ») souhaitait combler un vide juridique et faciliter la vie des chercheurs en dotant les recherches non interventionnelles d'un cadre juridique nouveau, elle aura finalement été à l'origine d'un véritable cafouil-

lage juridique tant les attentes sur son entrée en vigueur auront été nombreuses.

La publication du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments le 27 mai 2014 semble avoir éloigné d'avantage une pleine application de la loi « Jardé ».

Pour autant, dans le cadre de l'adaptation de notre droit en vue de permettre l'application effective du règlement européen sur les essais cliniques de médicaments, serait-il opportun de doter la France d'un nouveau régime juridique applicable aux études non interventionnelles ?

FALLAIT-IL CRÉER UN RÉGIME SPÉCIFIQUE POUR LES ÉTUDES NON INTERVENTIONNELLES ?

Thomas Roche :

La proposition de loi relative aux recherches sur la personne a été déposée à l'Assemblée nationale en janvier 2009, accompagnée d'un rapport élaboré par Olivier Jardé. Ce rapport effectue un rapide état des lieux de la législation encadrant les recherches cliniques et parvient au constat que les recherches observationnelles sont conduites dans un vide juridique.

« Un pan entier de la recherche clinique, la recherche non interventionnelle, ou observationnelle, c'est-à-dire le suivi de cohortes de patients, qui a connu un développement considérable ces dernières années, n'a aujourd'hui aucun cadre législatif. »

Partant de ce constat, le rapporteur propose de créer, un cadre pour les recherches non interventionnelles, ou observationnelles, ce qui constitue selon lui, un des apports majeurs de la proposition de loi qu'il soutient. Il propose ainsi que les participants à ces recherches reçoivent une information préalable avec la possibilité de s'opposer à la recherche et que ces projets de recherche soient soumis à l'autorisation préalable d'un comité de protection des personnes (CPP).

Or, ces études non interventionnelles nécessitent la collecte de données auprès de personnes pouvant utiliser un produit de santé sans qu'il ne soit appliqué aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance.

En réalité, ce vide juridique n'est qu'illusion puisqu'il existait bien des règles encadrant les traitements des

données à caractère personnel induits par la réalisation de ces études non interventionnelles.

Ces règles prévoient une information des participants (1), la possibilité pour ces personnes de s'opposer au traitement de leurs données (2) et l'examen du projet de la recherche par le CCTIRS et la CNIL (3).

Seulement ce régime juridique ne semble pas satisfaire le rapporteur qui note que *« le traitement des données s'avère également extrêmement lourd car, dans l'impossibilité de bénéficier des procédures simplifiées mises en place par la CNIL pour les recherches biomédicales, les déclarations doivent se faire au cas par cas, devant le CCTIRS puis devant la CNIL. »*

Dans ces conditions il ne paraissait pas opportun de créer un régime spécifique trouvant sa place dans le code de la santé publique qui venait s'ajouter à un régime existant concernant le traitement des données à caractère personnel. Surtout, un tel régime juridique n'est motivé par aucune justification sérieuse.

Pourquoi faire intervenir un CPP pour des recherches qui n'impliquent aucune intervention sur des participants alors même que l'ADN d'un tel comité est de protéger des personnes participant à des recherches biomédicales ? Quel degré de protection peut apporter une structure dont la composition ne compte aucune personne spécifiquement compétente en matière de protection des données personnelles ?

Le véritable risque pour des études non interventionnelles ou observationnelles porte sur la protection de la vie privée des personnes se prêtant à de telles études et plus particulièrement sur le respect des informations médicales les concernant et donc le devenir et les conditions d'exploitation de leurs données personnelles et notamment de leurs données de santé.

Au final, la proposition de loi relative à la recherche, devenue loi relative à la recherche impliquant la personne humaine, visait à transférer aux CPP les missions du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS).

Une telle solution emporte peu d'adhésion et notamment pas celle de l'IGAS qui, dans un rapport remis en janvier 2014 (4), préconise de retirer *« des dispositions de la loi Jardé transférant aux CPP l'évaluation des recherches non interventionnelles et le maintien (et même le renforcement tel que recommandé par le rapport BRARS) du CCTIRS comme instance chargée de préparer les décisions de la CNIL sur ces recherches »*.

Finalement il n'existait aucun vide juridique mais juste une absence de régime juridique spécifique dans le code de la santé publique, ce qui ne doit pas conduire à légiférer inutilement et complexifier d'avantage un système juridique d'ores et déjà peu lisible.

Anne Le Louarn :

En effet, le vide juridique n'existait pas, d'autant plus que le code de la santé publique mentionnait

(1) Article 57 de la Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite Loi Informatique et Libertés.

(2) Article 56 de la Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite Loi Informatique et Libertés.

(3) Article 54 de la Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite Loi Informatique et Libertés.

(4) Rapport de l'Inspection générale des affaires sociales sur l'évolution des comités de protection des personnes (CPP) évaluant les projets de recherches impliquant la personne humaine, après la loi « Jardé » du 5 mars 2012 – 2013-103R, Janvier 2014.

l'existence de ce type de recherche pour les exclure du régime des recherches biomédicales (5). L'existence de ces recherches n'était donc pas niée par le Droit.

Pour autant, le dispositif n'était pas satisfaisant et nécessitait une harmonisation très attendue par les promoteurs académiques rompus aux recherches observationnelles et directement au contact des patients.

Les enjeux découlant des recherches non interventionnelles sont importants d'un point de vue scientifique et en pratique le régime juridique qui encadrerait le traitement de données personnelles était lourd et inadapté aux nombreux cas particuliers.

Au cours du déroulement des recherches non interventionnelles, les médecins devaient respecter non seulement les principes encadrant le soin mais aussi ceux du chapitre IX de la Loi du 6 janvier 1978 applicables aux recherches dans le domaine de la santé (6). Ce régime conduisait donc à respecter les procédures préalables CCTIRS et CNIL mais aussi à informer et obtenir le consentement oral des patients avant tout recueil de données, ce qui présentait des difficultés au sein des établissements, les assouplissements relatifs au consentement en recherche biomédicale n'étant, rappelez-le, pas applicables aux recherches non interventionnelles.

Il était donc opportun de créer un régime juridique dans le code de la santé publique afin d'harmoniser les formalités réglementaires et de calquer le régime de la non opposition sur celui du consentement (7). Le principe d'un avis unique du CPP et d'une procédure simplifiée CNIL pour tous les types de recherche est intéressant et simplifie la tâche des promoteurs tout en donnant aux résultats de ces recherches une caution scientifique supplémentaire. Mais l'objectif ne pourra être atteint que par une modification de la composition des CPP qui devraient être dotés de spécialistes en matière de protection des données personnelles sensibles.

QUELLES SONT LES PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DE CE RÉGIME JURIDIQUE ?

Thomas Roche :

La loi relative aux recherches impliquant la personne humaine (8), adoptée finalement après 3 longues années de discussions parlementaires, le 5 mars 2012, instaure un régime juridique pour les études non interventionnelles basé sur une refonte complète des catégories de recherches cliniques.

Cette nouvelle organisation propose « *un cadre unique à l'ensemble des recherches sur la personne en créant un « socle commun » à toutes ces recherches. À l'intérieur de ce cadre unique, la [proposition de] loi définit trois types de recherche sur la personne, selon le niveau de risque encouru*

par les personnes qui s'y prêtent, puis décline, pour chacune de ces catégories, les procédures applicables. ».

Les recherches non interventionnelles pourront ainsi être mises en œuvre qu'après l'obtention d'un avis favorable d'un CPP (9).

La loi « Jardé » exclut l'application de la loi Informatique et Libertés et notamment les dispositions du premier alinéa de l'article 54 imposant de saisir le CCTIRS avant toute sollicitation d'une demande d'autorisation auprès de la CNIL.

Ainsi, le futur article L. 1121-16-3 prévoit que l'avis favorable d'un CPP dispense le responsable d'un traitement de données personnelles de saisir le CCTIRS ce qui lui permet de solliciter directement une demande d'autorisation auprès de la CNIL en accompagnant cette demande de l'avis favorable du CPP.

Toutefois, en tant que de besoin, la CNIL peut décider de saisir pour avis le CCTIRS.

L'avis du CPP, accompagné d'un résumé de la recherche, devra également être communiqué par le promoteur à l'ANSM.

L'ANSM peut solliciter du CPP toutes informations utiles concernant la recherche et devra lui transmettre sans délai.

Il n'est pas prévu d'assurance responsabilité civile obligatoire spécifique pour les recherches non interventionnelles.

Les personnes susceptibles de participer à de telles recherches se voient délivrer une information préalable par l'investigateur, ou par un médecin qui le représente, et aucune recherche non interventionnelle ne peut être pratiquée sur une personne lorsqu'elle s'y est opposée.

Outre ce nouveau régime juridique, il convient de conserver à l'esprit que le promoteur, qui sera souvent considéré comme le responsable du traitement de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre de la recherche non interventionnelle, devra respecter les obligations découlant de la loi Informatique et Libertés.

Il doit solliciter une autorisation de la CNIL au titre du Chapitre IX impliquant l'obtention d'un avis favorable d'un CPP ou du CCTIRS, informer spécifiquement les participants dont les données seront traitées et ce, conformément aux dispositions de l'article 57, tout en respectant une éventuelle opposition au traitement de ces données.

(5) Ancien article L. 1121-1 1° du code de la santé publique.

(6) Notamment les articles 54 et 57 du Chapitre IX de la Loi du 6 janvier 1978 modifiée encadrant le traitement de données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé.

(7) Malheureusement le glissement du régime de la non opposition orale vers celui du consentement écrit et des exceptions qui lui sont applicables ne paraît pas abouti dans la Loi du n°2012-300 du 5 mars 2012.

(8) JORF du 6 mars 2012.

(9) Futur article L. 1121-4 du CSP.

En résumé, la loi Jardé introduit des procédures administratives qui viennent s'ajouter ou en partie se substituer à ce qui existait en termes de protection des données personnelles sans pour autant convaincre de leur utilité et leur efficacité à protéger les données des personnes participant à de telles études.

Ainsi, la CNIL peut décider de saisir le CCTIRS pour avis quand bien même un CPP aurait délivré un avis favorable à la conduite d'une recherche non interventionnelle, démontrant bien l'inutilité d'une telle saisine au regard de la protection des données à caractère personnel.

Le régime introduit dans le code de la santé publique est inutile puisqu'il n'apporte aucune garantie supplémentaire aux participants de recherches non interventionnelles et duplique un régime existant.

Anne Le Louarn :

La volonté de la loi Jardé d'assouplir le régime en permettant au promoteur de n'avoir qu'un seul interlocuteur était louable mais elle n'est en effet pas aboutie. L'introduction de cette possibilité de saisine par la CNIL du CCTIRS alors même qu'il était question de sa disparition traduit bien le manque d'anticipation sur la composition des membres de CPP.

Pour autant si la simplification administrative n'est pas obtenue, l'harmonisation juridique est en cours puisque la Loi prévoit de réintégrer la protection des données personnelles au centre de la lettre d'information. Le CPP ayant pour rôle la protection des personnes, il paraît justifié qu'il absorbe le rôle de protecteur des données de santé.

Le Loi semble aussi étendre finalement la mission du CPP s'agissant des collections d'échantillons biologiques puisqu'elle prévoit un examen des biocollections adossées aux recherches non interventionnelles et plus uniquement une déclaration au Ministère de la recherche (10). Puisque le CPP était depuis 2004 chargé d'autoriser la dérogation à l'obligation d'information en cas de changement de finalité d'échantillons biologiques humains issus du soin pour une utilisation en recherche il paraissait évident que sa compétence devait être étendue s'agissant des échantillons de sang collectés dans le cadre de recherches non interventionnelles prospectives.

Le nouveau régime introduit dans le code de la santé publique est donc intéressant mais nécessite que l'on évite toute duplication de formalités en faisant du CPP un comité plus complet capable de veiller à tous les aspects de la protection des personnes se prêtant aux trois types de recherches.

Le législateur aurait d'ailleurs dû aller plus loin en opérant un glissement complet du régime de la non opposition sur celui du consentement écrit permet-

tant ainsi aux recherches non interventionnelles de bénéficier des exceptions prévues pour les recherches interventionnelles et de légitimer la pratique de la non opposition écrite adoptée pour des raisons de traçabilité.

L'EXISTENCE D'UN RÉGIME JURIDIQUE SPÉCIFIQUE POUR LES ÉTUDES NON INTERVENTIONNELLES PORTANT SUR LES MÉDICAMENTS, EST-IL COMPATIBLE AVEC LE RÈGLEMENT (UE)

N° 536/2014 ?

Thomas Roche :

Comme nous le soulignons précédemment, la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine a été publiée au Journal officiel le 6 mars 2012. Cependant, l'article 11 de la loi reporte son entrée en vigueur à la publication de son décret d'application.

Dans l'attente de la publication de ce texte réglementaire, les apports majeurs de la loi « Jardé » concernant les recherches non interventionnelles ne s'appliquent pas et ces études restent uniquement soumises aux dispositions de la loi Informatique et Libertés lorsqu'elles impliquent la mise en œuvre de traitements de données à caractère personnelle.

Or, depuis la publication de la loi « Jardé », l'Union européenne s'est dotée d'une nouvelle réglementation encadrant les essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE.

Il s'agit du règlement (UE) n°536/2014 du 16 avril 2014 publié au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE) du 27 mai 2014.

Pour mémoire, l'article 288 du Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne (TFUE) dispose qu'un règlement a une portée générale, qu'il est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Ainsi, l'Europe a souhaité se doter d'une réglementation directement applicable aux essais cliniques de médicaments afin de garantir les droits, la sécurité, la dignité et le bien-être des participants, ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues mais a décidé d'exclure de ce régime les études non interventionnelles (11).

Ce nouveau règlement, tout comme la directive 2011/20/CE, exclut de son champ d'application les études non interventionnelles ce qui signifie que les participants à de telles études ne méritent pas de disposer d'un régime de protection équivalent à celui prévu pour les essais cliniques.

En proposant de nouvelles définitions, le règlement précise qu'il existe un ensemble dénommé « étude clinique » qui couvre toute investigation en rapport avec l'homme et que cet ensemble regroupe les essais cliniques et les études non interventionnelles.

(10) Nouvel article L 1123-7 du code de la santé publique.

(11) Article premier du règlement (UE) n°536/2014.

Ainsi, contrairement au droit français, la législation européenne ne reconnaît pas l'existence d'un socle commun à l'ensemble des investigations impliquant la personne humaine ou du moins en rapport avec l'homme.

En effet, elle n'estime pas nécessaire de faire bénéficier les personnes participant à des études non interventionnelles d'un régime commun à ceux participants à des essais cliniques, puisque l'absence de toute forme d'intervention physique comme psychique ne nécessite pas un niveau de protection équivalent voire même proche.

Dans ces conditions, nous pouvons nous interroger fortement sur la compatibilité de cette législation nationale qui considère qu'il existe 3 catégories de recherche impliquant la personne humaine disposant d'un socle législatif unique et une législation européenne qui, pour sa part, estime que les essais cliniques et les études non interventionnelles constituent des investigations en rapport avec l'homme mais disposant de législations exclusives.

Outre cette différence évidente de traitement entre les essais cliniques et les études non interventionnelles qui ne disposent pas de socle législatif commun, le droit européen ne semble pas pour autant permettre à un Etat de légiférer sur cette question sans créer des distorsions de concurrence entre des acteurs placés dans une situation identique.

La réalisation d'une étude non interventionnelle ne semble pas devoir être considérée comme un service de soins en santé et donc pourrait constituer une prestation de service entrant dans le champ d'application de la directive 2006/123/CE du 12 décembre 2006 relative aux services dans le marché intérieur.

Ainsi, les Etats membre ne peuvent pas subordonner la réalisation de telles études au respect d'exigences qui ne satisfont pas aux principes édictés par l'article 16 de la directive précitée à savoir qui seraient discriminants, inutiles et disproportionnés.

Par voie de conséquence, d'éventuelles règles qui limiteraient la liberté de réaliser des études non interventionnelles doivent être justifiées par des raisons d'ordre public, de sécurité publique ou de santé publique (la nécessité) et propres à garantir la réalisation de l'objectif poursuivi et ne pas aller au-delà de ce qui est nécessaire pour atteindre cet objectif (la proportionnalité).

Comme nous avons pu le développer précédemment, la loi « Jardé » instaure un régime juridique qui encadre la réalisation des études non interventionnelles et en limite la réalisation en imposant l'obtention préalable d'un avis favorable par un CPP.

Cet avis n'est requis pour aucune raison de santé publique ou d'ordre public puisque par définition une telle recherche n'implique aucune intervention sur les participants.

Seule la protection des données personnelles des participants nécessite d'être assurée mais un tel objectif ne peut pas être atteint par l'avis rendu par un CPP.

Le CCTIRS, du fait de ses missions et de sa composition est plus à même d'atteindre un tel objectif, mais c'est surtout l'autorisation délivrée par la CNIL qui permet de garantir le respect de la vie privée et la sécurité des données personnelles.

Ainsi, l'avis du CPP est inutile et ne permet pas d'atteindre l'objectif affiché par la directive 95/46/CE (12) et la loi Informatique et Libertés à savoir la protection de la vie privée et des données à caractère personnel des personnes participant à des études non interventionnelles.

En résumé, l'absence de socle législatif commun entre les essais cliniques et les études non interventionnelles (le règlement (UE) n°536/2014 excluant de son champ d'application les études non interventionnelles), ne permet pas d'imaginer que la loi « Jardé », qui repose justement sur la création d'un socle juridique commun à l'ensemble des recherches impliquant la personne humaine, puisse être conforme à la réglementation européenne.

En outre, la création d'un tel régime juridique, impliquant l'obtention préalable d'un avis favorable d'un CPP en plus de l'autorisation de mise en œuvre du traitement de données à caractère personnel par la CNIL, semble disproportionnée par rapport à l'objectif recherché. De ce fait, la loi « Jardé » imposant l'obtention d'un avis favorable d'un CPP contreviendrait aux dispositions de la directive 2006/123/CE.

Pour toutes ces raisons, il ne semble pas opportun que la France persévère dans cet entêtement consistant à vouloir légiférer autour des études non interventionnelles en créant des contraintes juridiques et administratives inutiles et disproportionnées.

Anne Le Louarn :

La réglementation européenne prend en compte officiellement pour la première fois la recherche non interventionnelle pour indiquer qu'elle fait partie des études cliniques même si elle ne constitue pas un essai clinique. Le fait que le règlement européen ne crée pas de régime commun n'implique pas que la recherche non interventionnelle doive être assimilée à une prestation de service mais plutôt qu'elle est une réalité découlant directement de la pratique des soignants, dont les résultats sont souvent obtenus sur des données rétrospectives et des échantillons de produits et éléments du corps humain issus du soin.

La recherche non interventionnelle constitue les prémices de l'essai clinique et permet la création de bases de données de qualité ayant une valeur scientifique inestimable.

Elle doit être menée dans un esprit de coopération scientifique et non de prestation de service. Pour que

(12) Directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil, du 24 octobre 1995, relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données - Journal officiel n° L 281 du 23/11/1995.

ces données restent fiables, il faut que leur collecte soit encadrée. La Loi Informatique et Liberté jouait très bien son rôle mais la volonté de proposer au promoteur un interlocuteur unique pour toutes les études cliniques est la bienvenue.

En résumé la Loi Jardé n'est peut-être pas calquée sur le Règlement européen sur les essais cliniques mais elle n'est pas en contradiction avec la réglementation européenne. Ce débat pourra être rouvert au moment

de la promulgation du nouveau règlement européen sur la protection des données personnelles attendu pour le printemps 2016 et il conviendra alors d'estimer si les CPP français ont la capacité de protéger les données sensibles des personnes se prêtant aux études cliniques en générale.

*Remerciements, Sabrina Le Bouter – Coordinatrice
Cellule RNI du CHU de Nantes. ■*