

Université de Montréal

Approbation, mise en marché et surveillance après mise en marché des dispositifs médicaux à risque élevé: examen des enjeux socio-éthiques

Par
Ghislaine Mathieu

Programme des Sciences Humaines Appliquées
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des Arts et des Sciences, en vue de l'obtention du grade de doctorat (Ph.D.) en Sciences Humaines Appliquées (option bioéthique)

Décembre 2014

© Ghislaine Mathieu, 2014

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée:

Approbation, mise en marché et surveillance après mise en marché des dispositifs médicaux à
risque élevé: examen des enjeux socio-éthiques

présentée par
Ghislaine Mathieu

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Pascale Lehoux
Président rapporteur

Bryn Williams-Jones
Directeur de recherche

Éric Racine
Co-directeur de recherche

Isabelle Ganache
Membre du jury

Marc-André Gagnon
Examineur externe

Représentant du doyen

SOMMAIRE

Alors que la réglementation spécifique au secteur des médicaments est depuis longtemps couverte dans la littérature, celle concernant les dispositifs médicaux a en général suscité peu d'intérêt au sein de la communauté scientifique. Jusqu'à tout récemment encore, une recherche rapide sur Internet à partir du mot clé « dispositif médical » nous renvoyait d'abord sur les sites officiels des agences nationales de réglementation – parfois aussi sur certains sites de la presse écrite qui rapportaient des faits relatifs à un dispositif médical en particulier. Il a fallu attendre les dernières années pour voir apparaître, au sein de la communauté médicale et de la communauté scientifique, un intérêt, sous forme de préoccupations, pour certains aspects particuliers des processus de réglementation. Pour leur part, plusieurs éthiciens ont développé une expertise dans l'analyse des conséquences socio-éthiques liées à l'utilisation de certains dispositifs médicaux, inscrits dans le groupe des dispositifs médicaux à risque élevé. Cependant, peu d'entre eux ont manifesté un intérêt marqué pour examiner les processus de réglementation entourant les pratiques autour de l'évaluation visant l'approbation de mise en marché de ces dispositifs et leur suivi après mise en marché.

Aujourd'hui, l'utilisation accrue des dispositifs médicaux dans les pratiques de soins compte pour une part importante de l'accroissement des soins de santé. Depuis une quinzaine d'années, on a vu apparaître des technologies sophistiquées, complexes, dispendieuses, dont l'utilisation s'avère incontournable pour le traitement de certaines conditions physiques, et qui contribuent pour une bonne part à l'amélioration de la qualité de vie des patients qui y ont recours. Or, les processus actuels de réglementations, et les pratiques d'évaluation et de suivi associées à ces processus, ont été développés et mis en place à un moment où ces technologies étaient encore inimaginables. Au cours des dernières années, de nombreux dispositifs médicaux à risque élevé ont soulevé l'attention de la communauté médicale qui a décidé d'interpeller les autorités réglementaires pour questionner les pratiques courantes et plaider, pour des modifications, sinon pour une plus grande rigueur dans les pratiques d'évaluation avant mise en marché et de suivi après mise en marché. Entre autres mesures pour renforcer les pratiques actuelles, nous positionnons le principisme et le principe de précaution comme des outils qui appellent à une plus grande vigilance dans l'évaluation préalable à une mise en

marché et, par la suite, le suivi de l'utilisation des dispositifs médicaux au cours des deux ou trois ans qui suivent leur approbation de mise en marché.

D'autre part, les agences d'évaluation des technologies de santé sont plus ou moins directement impliquées dans les processus de régulation, en raison des mandats que les autorités politiques leur confient, soit d'évaluer les produits, les programmes, les services, qu'il convient d'inscrire dans l'éventail des soins de santé. L'un des objets associés à chacune des évaluations qu'elles réalisent concerne l'analyse des enjeux éthiques inhérents à l'usage du produit, programme ou service sous évaluation. Or, contrairement aux médicaments et programmes de santé, encore aujourd'hui les dispositifs médicaux sont peu fréquemment sujets à des évaluations au sein des agences d'ÉTS. Et, la littérature révèle que l'examen des aspects particuliers des conséquences socio-éthiques des dispositifs médicaux est souvent négligé au profit de recommandations basées sur une analyse des rapports coûts-bénéfices.

Aussi, cette recherche aurait été incomplète si nous n'avions pas abordé le rôle important des agences d'ÉTS. Ces agences ne sont pas directement associées aux processus de réglementation gouvernementale. Mais elles sont des intermédiaires de première ligne auprès des décideurs publics pour ce qui concerne, entre autres, les décisions de restreindre ou non l'accessibilité à des technologies de santé approuvées par les autorités réglementaires gouvernementales. Ces dernières ont pour strict mandat d'évaluer un produit de santé en fonction des risques et des bénéfices qu'il peut représenter pour des patients. Mais, les agences d'ÉTS ont un mandat élargi à l'examen d'autres enjeux associés à l'usage d'un produit de santé: les coûts, l'efficacité clinique démontrée dans les pratiques cliniques courantes, les aspects légaux et organisationnels, les impacts socio-éthiques. Plutôt que de limiter notre recherche au rôle des agences réglementaires nationales, nous avons élargi notre analyse aux exercices d'ÉTS dont les rapports sont assortis de recommandations qui influencent la décision publique en matière de choix et d'accessibilité à des technologies souvent sophistiquées, dont les dispositifs médicaux à risque élevé.

RÉSUMÉ

La littérature abordant les enjeux socio-éthiques et réglementaires associés aux médicaments est relativement abondante, ce qui n'est pas le cas des dispositifs médicaux (DM). Ce dernier secteur couvre une très large diversité de produits qui servent à de multiples applications: diagnostic, traitement, gestion des symptômes de certaines conditions physiques ou psychiatriques, restauration d'une fonction débilante, chirurgie, etc. À tort, on a tendance à croire que les DM sont réglementés de la même manière que les médicaments, que ce soit pour les exigences concernant leur mise en marché ou des pratiques de surveillance après mise en marché. Or, au cours des dernières années, leur usage élargi, leur impact sur les coûts des soins de santé, et les rappels majeurs dont certains ont fait l'objet ont commencé à inquiéter la communauté médicale et de nombreux chercheurs. Ils interpellent les autorités réglementaires à exercer une plus grande vigilance tant au niveau de l'évaluation des nouveaux DM à risque élevé *avant* leur mise en marché, que dans les pratiques de surveillance *après* mise en marché. Une stratégie plus rigoureuse d'évaluation des nouveaux DM permettrait d'assurer un meilleur suivi des risques associés à leur utilisation, de saisir la portée des divers enjeux socio-éthiques découlant de l'utilisation de certains DM, et de préserver la confiance du public.

D'emblée, il faut savoir que les autorités nationales n'ont pas pour mandat d'évaluer la portée des enjeux socio-éthiques, ou encore les coûts des DM qui font l'objet d'une demande de mise en marché. Cette évaluation est essentiellement basée sur une analyse des rapports risques-bénéfices générés par l'usage du DM pour une indication donnée. L'évaluation des impacts socio-éthiques et l'analyse coûts-bénéfices relèvent des agences d'Évaluation des technologies de santé (ÉTS). Notre recherche montre que les DM sont non seulement peu fréquemment évalués par les agences d'ÉTS, mais l'examen des enjeux socio-éthiques est trop souvent encore incomplet. En fait, les recommandations des rapports d'ÉTS sont surtout fondées sur une analyse coûts-bénéfices. Or, le secteur des DM à risque élevé est particulièrement problématique. Plusieurs sont non seulement porteurs de risques pour les patients, mais leur utilisation élargie comporte des impacts importants pour les systèmes de santé.

Nous croyons que le Principisme, au cœur de l'éthique biomédicale, que ce soit au plan de l'éthique de la recherche que de l'éthique clinique, constitue un outil pour faciliter la reconnaissance et l'examen, particulièrement par les agences d'ÉTS, des enjeux socio-éthiques en jeu au niveau des DM à risque élevé. Également, le Principe de Précaution pourrait aussi servir d'outil, particulièrement au sein des agences nationales de réglementation, pour mieux cerner, reconnaître, analyser et gérer les risques associés à l'évaluation et l'utilisation de ce type de DM. Le Principisme et le Principe de Précaution pourraient servir de repères 1) pour définir les mesures nécessaires pour éliminer les lacunes observées dans pratiques associées aux processus de réglementation, et 2) pour mieux cerner et documenter les enjeux socio-éthiques spécifiques aux DM à risque élevé.

Mots clés: dispositif médical, réglementation, évaluation des technologies de santé, évaluation des risques, gestion des risques, éthique biomédicale, éthique de la recherche, éthique clinique, principisme, principe de précaution

ABSTRACT

Socio-ethical and regulatory issues about drug development have received substantial coverage in the scientific literature over the years; this has not been the case of medical devices (MD). This latter sector comprises a vast array of products with a multitude of applications: diagnostics, treatment, symptom management for severe physical and psychiatric conditions, restoring physical functioning, surgery, etc. There is a mistaken view that MD are regulated in the same manner as pharmaceutical drugs, whether this be requirements regarding premarket assessment or post-market surveillance. Not only has the extensive use of MD in clinical practice and the resulting impact on healthcare expenditures raised concerns in the scientific and medical communities, but so too have the many recalls for high risk devices in recent years. Regulatory authorities have been challenged to exercise greater vigilance in both the *premarket* assessment and *post-market* surveillance of new high risk MD. A more rigorous evaluation strategy for new MD would permit better monitoring of the risks associated with their use, better understanding of the significance of the various socio-ethical issues arising from the use of MD, and thus preserve public confidence.

From the outset, it should be noted that national authorities do not have a mandate to assess the significance of socio-ethical issues or the costs associated with the MD that are the subject of an application for marketing approval. This assessment is based primarily on risk-benefit analysis reports generated following the use of MD for a given indication. Evaluation of socio-ethical impact and cost-benefit analysis are the remit of Health Technology Assessment (HTA) agencies. But research shows that the MD are not only infrequently assessed by HTA agencies, but the consideration of socio-ethical issues is often incomplete; the recommendations of HTA reports are based mostly on a calculation of cost-benefit. However, the high risk MD sector is particularly problematic; many carry risks not only for patients, but their extended use has significant impact on healthcare systems.

I argue that Principlism, associated to biomedical ethics, as much to research ethics and clinical ethics, could be adapted to facilitate the recognition and evaluation by HTA agencies of socio-ethical issues involved in high risk MD. The Precautionary Principle could also serve

as a tool to help regulatory agencies to enforce understanding, recognition, analysis and management of the risks associated with the use of MD, especially high risk devices. Principlism and the Precautionary Principle could serve as benchmarks to 1) define necessary steps to eliminate gaps observed in the regulatory process, and 2) better understand and document the socio-ethical issues specific to high risk MD.

Keywords: medical device, regulation, health technology assessment, risk assessment, risk management, biomedical ethics, research ethics, clinical ethics, Principlism, Precautionary Principle

TABLE DE MATIÈRES

Sommaire	iii
Résumé	v
Abstract	vii
Liste des abréviations	xii
Liste de tableaux	xiv
Liste des figures	xv
Dédicace	xvi
Remerciements	xvii
Avant-propos	xix

INTRODUCTION 1

Dispositif médical: définition	3
Contexte	4
<i>Les dispositifs médicaux à risque élevé</i>	4
<i>Les processus de réglementation spécifiques aux dispositifs médicaux</i>	6
<i>L'évaluation au niveau des agences d'évaluation des technologies de santé</i>	10
<i>Une place pour l'éthique dans l'évaluation des dispositifs médicaux</i>	13
Structure de la thèse	18
Des articles rédigés dans un mode de co-auteurs	22

CHAPITRE 1: PROBLÉMATIQUE 25

La situation au niveau des processus et des pratiques de réglementation nationale	28
<i>Historique</i>	28
<i>Le processus d'évaluation pour une approbation (homologation) de mise en marché</i>	30
<i>Examen des données cliniques: analyse risques-bénéfices</i>	33
<i>Discussion autour des essais cliniques: enjeux éthiques</i>	35
<i>Les défis concernant les essais cliniques avant mise en marché</i>	36
Accès aux résultats de tous les essais cliniques	39
Identification des enjeux socio-éthiques: pratiques au niveau des agences d'ÉTS	42

CHAPITRE 2: APPROCHE DE RECHERCHE 48

Mise en situation	48
Méthodologie adoptée pour la recension de la littérature	50
<i>Types de sources de données</i>	51
<i>Autour de la réglementation</i>	52
<i>Autour des pratiques d'ÉTS</i>	53
<i>Autour de l'analyse et la gestion des risques avant et après la mise en marché</i>	54
<i>Autres sources documentaires</i>	55

Concepts Clefs _____	56
<i>Évaluation</i> 56	
<i>Gouvernance</i> 57	
Les principes au cœur de la bioéthique _____	58
<i>Quand éthique de la recherche rime avec éthique clinique</i> _____	59
<i>L'éthique et l'allocation des ressources</i> 62	
Conclusion _____	63

CHAPITRE 3: DÉFIS ÉTHIQUES AUTOUR DES PROCESSUS ET DES PRATIQUES ASSOCIÉES AUX PROCESSUS DE RÉGLEMENTATION _____ 64

Préambule _____	65
Examining the Regulatory Environment of Medical Devices: Major Issues in the Risk-Benefit Assessment of High Risk Devices _____	69
<i>Abstract</i> 69	
<i>Résumé</i> 71	
<i>Introduction</i> 72	
<i>Background</i> 74	
<i>Regulatory Environment</i> 75	
<i>Premarket Risk Assessment</i> 79	
<i>Challenging Issues in US Regulation: the expedited review process 510(k)</i> __	81
<i>Adaptive licensing; a better approach for high risk MD?</i> _____	84
<i>Other Regulatory Contexts</i> 86	
<i>Premarket Effectiveness Assessment</i> 88	
<i>Post-Market Regulatory Practices</i> 93	
<i>Discussion</i> 96	
<i>Recommendations</i> 100	
<i>Conclusion</i> 103	
<i>References</i> 105	

CHAPITRE 4: DÉFIS DANS LES PRATIQUES D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ _____ 117

Préambule _____	117
Beyond Cost-Effectiveness: Integrating Ethics into Health Technology Assessment of High Risk Medical Devices _____	120
<i>Abstract</i> 120	
<i>Introduction</i> 122	
<i>The Medical Device Environment</i> 124	
<i>Gaps in the Cost-Effectiveness Approach</i> 129	
<i>Approaches to integrating ethics and HTA</i> 132	
<i>Conclusion</i> 138	
<i>References</i> __141	

CHAPITRE 5: LA GESTION DES RISQUES ET LA SURVEILLANCE APRES MISE EN MARCHÉ 150

Préambule _____	150
-----------------	-----

Post-Market Surveillance of High Risk Medical Devices: a Role for the Precautionary Principle _____	153
<i>Abstract</i> 154	
<i>Background</i> 155	
<i>An Overview of the Precautionary Principle</i> 159	
<i>The Precautionary Principle in pre- and post-market surveillance of high risk medical devices</i> 161	
<i>Conclusion</i> 166	
<i>References</i> 168	
DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION _____	174
Des processus de réglementation _____	175
<i>Les enjeux socio-éthiques des DM à risque élevé</i> 178	
Limites du projet _____	179
Pistes de réflexion et questions à explorer _____	181
<i>Les conflits d'intérêt dans le secteur des DM</i> 182	
<i>La participation citoyenne au processus d'ÉTS</i> 185	
<i>Développement d'outils pour stimuler la reconnaissance des enjeux socio-éthiques associés à l'évaluation et l'utilisation des DM à risque élevé</i> 187	
Parce qu'il faut conclure.... _____	188
BIBLIOGRAPHIE _____	190
ANNEXE 1 _____	208
Pratiques relatives au processus de demande et d'émission d'un brevet au Canada _____	208
ANNEXE 2 _____	209
Liste des mots clefs retenus pour les fins de la revue de littérature _____	209
ANNEXE 3 _____	211
Adresses des sites officiels des principaux organismes nationaux de réglementation _____	211
ANNEXE 4 _____	213
Ouvrages de références _____	213

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACMTS	Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de Santé
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CE	Commission Européenne
CDHR	Center for Devices and Radiological Health (États-Unis)
CÉST	Commission de l'Éthique en Science et Technologie du Québec
DBS	Deep Brain Stimulation
DHHS	Department of Health and Human Services (États-Unis)
DM	Dispositif médical
DPT	Direction des Produits Thérapeutiques (Canada)
ECT	Electroconvulsivothérapie/Electroconvulsivotherapy
EMA	European Medicines Agency
ENVI	Environment, Public Health and Food Safety Committee (Parlement Européen)
ÉTS	Évaluation des technologies de santé
EU	European Union
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
GAO	Government Accountability Office (États-Unis)
GHTF	Global Harmonization Task Force
HRD	High Risk Device
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IMDRF	International Medical Device Regulators Forum
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INESSS	Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (Québec)
IOM	Institute of Medicine (États-Unis)
ISO	International Organization for Standardization
ISTAHC	International Society for Health Technology Assessment in Health Care
MD	Medical Device
MRI	Magnetic Resonance Imaging
OCD	Obsessive-Compulsive Disorder
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development
OHTAC	Ontario Health Technology Advisory Committee
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPIC	Office de la Propriété Intellectuelle (Canada)
PCEM	Programme Commun d'Évaluation des Médicaments
PD	Parkinson's Disease
PMA	Premarket Approval Application (États-Unis)
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (Japon)
PP	Principe de Précaution / Precautionary Principle
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCT	Randomized Control Trial
rTMS	repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
SCP	Stimulation Cérébrale Profonde

SMTr	Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive
SNV	Stimulation du Nerf Vague
TGA	Therapeutic Goods Administration (Australie)
UDI	Unique Device Identification
UE	Union Européenne
USPTO	United States Patent and Trademark Office
VNS	Vagus Nerve Stimulation
WHO	World Health Organization

LISTE DE TABLEAUX

Tableau 1 : Contribution des auteurs à l'écriture de chacun des articles de la thèse _____	23
Tableau 2: Critères d'évaluation visant une autorisation de mise en marché _____	31
Tableau 3: Modèles et méthodologies proposées dans la littérature pour examiner les enjeux éthiques des technologies de santé _____	45
Tableau 4: Principisme appliqué à l'éthique biomédicale / éthique de la recherche _____	60
Tableau 5: Contribution respective des auteurs pour l'article « Examining the National Regulatory Environment of Medical Devices : Major Issues in the Risk-Benefit Assessment of High Risk Devices » _____	67
Tableau 6: Regulatory Systems of GHTF Founding Members _____	77
Tableau 7: Medical device classification _____	80
Tableau 8: Premarket FDA ruling concerning approval process _____	82
Tableau 9: Comparison of Standard Regulatory Premarket Conformity Assessments for Medical Devices and Pharmaceutical Drugs _____	90
Tableau 10: Contribution respective des auteurs pour l'article « Beyond Cost-Effectiveness : Integrating Ethics Into Health Technology Assessment of High Risk Medical Devices » _____	119
Tableau 11: The Medical Device Environment _____	125
Tableau 12: Costs of Select Medical Devices Seeing Expanded Use (in \$US) _____	126
Tableau 13: Overview of HTA reports concerning DBS _____	133
Tableau 14: Hofmann's approach checklist to tackle ethical issues in HTA _____	136
Tableau 15: Burls and colleagues' process framework _____	137
Tableau 16: Contribution respective des auteurs pour l'article « Post-Market Surveillance of High Risk Medical Devices : A Role for the Precautionary Principle » _____	152
Tableau 17: Drugs vs. Devices Trials _____	156
Tableau 18: Safety risk levels, issues and probability of occurrence _____	162

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma sommaire du processus d'approbation et mise en marché
d'un DM

30

DÉDICACE

Pour M, patiente et fidèle compagne d'écriture

REMERCIEMENTS

La réalisation de cette recherche de doctorat fut un long et beau voyage. Fait de hauts et de bas, de plaisirs, d'inquiétudes, de découvertes, de remises en question parfois, de solitude souvent. Mais il valait la peine d'être fait. Le pays de la bioéthique est un monde fascinant pour ceux qui prennent le temps de l'explorer. J'éprouve aujourd'hui beaucoup de reconnaissance pour tous ceux qui m'y ont accompagnée. Pour le professeur Bryn Williams-Jones qui a dû si souvent me ramener vers l'essentiel, quand je voulais trop tout faire, tout examiner. Combien de fois son enthousiasme pour mon projet, son énergie naturelle, sont venus me rassurer, me remonter le moral lors de ces périodes de grande fatigue, de presque découragement. Merci au professeur Éric Racine avec qui j'ai eu la chance de travailler au cours des premières années de ce doctorat; sa passion pour la neuroéthique était souvent contagieuse. Avec lui, j'ai eu cette chance extraordinaire de me familiariser avec la Stimulation Cérébrale Profonde, comme technologie de santé, porteuse de tellement de promesses, mais aussi d'importants enjeux éthiques. Ce sont ces enjeux qui m'ont amenée à choisir pour recherche les processus de réglementation et d'évaluation des dispositifs médicaux à risque élevé, dans une perspective éthique. Bryn et Éric, je suis fière de vous avoir choisis pour guides.

Je dois aussi remercier tous ces professeurs et collègues étudiants qui ont traversé ma vie pendant cette période. Madame Béatrice Godard, qui m'a soutenue, encouragée, avec laquelle j'ai pu travailler pendant un temps sur les travaux fascinants qu'elle mène dans le domaine de la génomique. Je remercie Iris Jaitovich-Groisman pour m'avoir fait découvrir la Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive, une autre technologie tout aussi fascinante que la SCP, mais surtout moins invasive. Il est possible que la patience de certains collègues étudiants aient été mise à rude épreuve lorsque je me mettais à discourir sur mon projet, mes trouvailles. Je m'en excuse et les en remercie.

Et puis je remercie mes enfants, Mélanie et Nicolas, pour leurs encouragements, leur soutien. J'ai aujourd'hui beaucoup d'admiration pour vous; ces inquiétudes, ces joies, ces moments de grand découragement et de grands enthousiasmes qui ont marqué votre propre démarche de

doctorat, je les ai aussi vécus. Je soupçonne avoir mis votre patience à rude épreuve parfois, en vous imposant de longues « divagations » autour de mon projet. J'étais souvent moins présente pour vous. Mais j'aurai toujours une profonde reconnaissance pour votre support pendant toutes ces années passées.

Et puis, j'éprouve une énorme gratitude pour mon conjoint Jean-François, qui a dû supporter mes absences fréquentes lorsqu'il fallait que je me déplace vers Montréal, qui a aussi très souvent, trop souvent peut-être, joué le rôle « d'homme de ménage », de « gardien ». Et qui a dû renoncer à séjourner là où il fait chaud pendant les froidures de l'hiver. Parce qu'il voulait m'accompagner dans mon propre voyage. J'ai probablement mis sa patience à rude épreuve pour tous ces longs discours, plus ou moins décousus parfois, que je lui imposais pour parler de ma recherche – ou encore lorsque je « testais » avec lui mes présentations. Merci pour avoir été là, pour n'avoir jamais douté de moi.

Pour mener à terme une recherche de doctorat, il faut y mettre les efforts nécessaires, et travailler dur, tous les jours. Mais, réaliser un doctorat, cela comporte aussi l'obligation d'en défrayer les coûts. J'ai heureusement pu bénéficier de certains supports financiers qui ont été appréciés, particulièrement parce qu'ils démontraient un intérêt pour mon projet. J'adresse donc ici des remerciements spéciaux :

- à l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM),
- au Centre de recherche en éthique de l'Université de Montréal (CREUM),
- au Centre Interuniversitaire de Recherche sur la Science et la Technologie (CIRST),
- au Programme des Sciences Humaines Appliquées de l'Université de Montréal,
- au Groupe de recherche sur les conflits d'intérêt de l'Université de Montréal,
- au Groupe de recherche Omics-Ethics de l'Université de Montréal.

AVANT-PROPOS

Pendant plus de vingt ans, j'ai eu la chance d'exercer, dans un environnement universitaire, des fonctions professionnelles en gestion de propriété intellectuelle (droit d'auteurs et brevets) et de transferts de technologie de l'université vers l'industrie. Ma maîtrise en sciences politiques (option analyse des politiques) m'a aussi servie à développer des habiletés dans l'analyse des différentes politiques de financement de la recherche universitaire et des programmes universités-industries mis en place à partir des années 1990, habiletés essentielles dans le cadre de mes fonctions professionnelles. Si les secteurs des sciences appliquées et du génie sont prolifiques en matière de découvertes d'intérêt pour l'industrie, le secteur médical est aussi prolifique et il m'est arrivé de travailler sur des dossiers portant sur la gestion de certaines découvertes dans le secteur pharmaceutique et des dispositifs médicaux (DM).

Mais, deux événements plus marquants dans ma vie professionnelle m'ont amenée à décider de retourner aux études en 2005. D'abord, mon passage au début des années 2000 au secteur privé où j'avais reçu pour mandat spécial de développer dans la région de Québec une plateforme de mise en valeur de la biophotonique. En effet, des chercheurs actifs en neurosciences voulaient profiter de l'expertise des chercheurs universitaires en optique-photonique pour développer des collaborations visant, d'une part le développement d'outils hautement performants pour stimuler la recherche en neurosciences (par exemple, en microscopie optique) et, d'autre part le développement d'innovations de haut niveau applicables à la santé. Dans le cadre d'un autre mandat, une université m'a confié la responsabilité de développer une politique institutionnelle de gestion des banques de données, de matériel biologique et génétique plus spécifiquement. Pour ce faire, j'ai été amené à travailler étroitement avec le Comité d'éthique de la recherche de l'université, mais aussi à me familiariser avec toutes les lois, lignes directrices, règlements, procédures légales et autres qui sont au cœur des grands enjeux éthiques dans la contexte de la recherche et du développement des technologies de santé. Ce fut l'élément déclencheur qui m'a définitivement décidé à poursuivre des études supérieures en bioéthique.

Je me suis d'abord inscrite au programme de maîtrise en bioéthique de l'Université de Montréal, avec pour fins d'examiner les enjeux éthiques spécifiques aux neurotechnologies. Or, celles-ci couvrent un large champ de technologies et, sous les conseils de mon directeur, M. Bryn Williams-Jones, j'ai contacté M. Eric Racine, directeur de l'Unité de recherche en neuroéthique, que l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) venait de mettre sur pied; M. Racine planifiait de développer un axe de recherche dans le domaine de la stimulation cérébrale profonde (SCP). Il s'agit d'une technologie approuvée par Santé Canada depuis 1997 comme procédure de dernier recours pour le traitement de la maladie de Parkinson. Cette technologie a soulevé mon intérêt, soupçonnant les nombreux enjeux éthiques associés à son utilisation. Comme étudiante stagiaire au sein de l'Unité de recherche en neuroéthique, on m'a confié le mandat de réaliser une revue de littérature pour documenter l'ampleur de l'utilisation de la technologie comme telle, mais aussi de faire émerger la nature des enjeux socio-éthiques rattachés à l'usage de la SCP (Bell et al 2009).

En raison de la sévérité entourant la procédure d'implantation de cette technologie, certains enjeux éthiques sont particulièrement évidents, comme par exemple le consentement éclairé et les critères de sélection des patients, voire la possibilité d'améliorations cognitives. Mais, – probablement à cause de ma formation et de mon expérience en analyse des politiques – je me suis aussi intéressée aux questions touchant le processus de réglementation de la SCP comme DM. En effet, la SCP constitue l'une des plus invasives procédures neurochirurgicales fonctionnelles, car elle vise l'implantation d'un système actif de neurostimulation. Comme beaucoup, j'ai au tout départ pensé que le processus d'approbation et de mise en marché d'un tel DM suivait le même processus que celui concernant l'approbation et la mise en marché d'un médicament. Rapidement, j'ai constaté que ce n'était pas le cas. En fait, la littérature était relativement silencieuse sur le sujet des DM. J'ai donc profité de mon passage accéléré au doctorat, à l'automne 2007, pour développer un projet de recherche visant à examiner et comprendre l'environnement des DM, leur processus de réglementation, de mise en marché, d'innovation. Ce qui a mené à une analyse des politiques et des pratiques courantes qui encadrent le domaine, avec pour but de faire émerger et expliquer les enjeux socio-éthiques des DM à risque élevé, un domaine relativement négligé dans la littérature.

INTRODUCTION

Contemporary healthcare is technological healthcare
(Faulkner 2009, 13)

Si la littérature dédiée à l'analyse des enjeux socio-éthiques portant sur les médicaments est abondante, il en va tout autrement pour celle concernant les dispositifs médicaux (DM)¹. Ces derniers couvrent un large éventail de technologies médicales allant des plus simples, comme par exemple, les bandages, en passant par d'autres beaucoup plus complexes et sophistiquées, comme les implants prosthétiques et les systèmes actifs implantables. Contrairement aux médicaments qui ont pour fins essentielles de traiter ou gérer les symptômes d'une maladie, le secteur des DM concerne une très large diversité de produits qui servent à de multiples applications: 1) diagnostic (ex.: les appareils d'imagerie), 2) traitement (ex.: les cardiodéfibrillateurs), 3) gestion des symptômes de maladies psychiatriques ou neurodégénératives (ex.: Stimulation cérébrale profonde), 4) restauration d'une fonction essentielle (ex.: une prothèse de genou), 5) chirurgie (ex.: les robots chirurgicaux) ou 6) assistance (ex.: fauteuils roulants) (Campbell 2007).

Cependant, face aux développements accélérés des dernières années en bioingénierie et dans le secteur des nanomatériaux, des technologies fort sophistiquées et encore inimaginables il y a une dizaine d'années ont vu le jour. Certaines sont complexes et relativement onéreuses, comme par exemple l'œil bionique (Wang et Jones 2013). Leur usage fait aussi appel à des ressources et des expertises souvent limitées (ex.: systèmes de stéréotaxie, expertise en neurochirurgie, robots chirurgicaux). Des auteurs, comme Callahan (2009), ont commencé à remettre en question leur usage et soulignent les défis que ces technologies posent aux systèmes de santé: « Those very technologies that do work to improve our health and quality of life are increasingly becoming the expensive long-term problem, and that will be the

¹ Dans sa documentation francophone, Santé Canada utilise l'expression « matériel médical », ou « instrument médical » au lieu de « dispositif médical » (ex.: Règlement sur les Instruments Médicaux (Justice Canada 2014)). Mais pour les fins de notre projet, c'est cette dernière expression qui a été retenue puisqu'elle correspond à celle plus couramment utilisée ailleurs dans le monde. Dans certains documents, les expressions « équipement médical » et « matériel de soins de santé » sont aussi parfois utilisés, excluant toutefois cet usage pour « les dispositifs médicaux implantables, jetables ou à usage unique » (OMS 2012).

ultimate dilemma for any future health care system » (Callahan 2009, 4). D'autres, tel que Faulkner (2009), inscrivent le déploiement rapide des nouveaux DM dans une reconfiguration des pratiques médicales où la technologie devient omniprésente au cœur de nos systèmes de santé. Dans un rapport publié en 2012, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) rappelle que bien que les DM soient devenus une source importante des progrès thérapeutiques, ils sont aussi porteurs d'enjeux qui constituent un axe de recherche souvent négligé eu égard aux besoins de la population mondiale par rapport aux pays industrialisés, en termes d'accessibilité et de disponibilité. Les DM sont des technologies devenues essentielles dans la fourniture des soins de santé. Toutefois, face à la globalisation des marchés et la diffusion des technologies, l'accessibilité à des DM trop coûteux pour les systèmes de santé ou dont les risques pour les patients sont peu ou mal évalués comptent parmi les facteurs qui peuvent limiter leur disponibilité (OMS 2012).

L'objet de notre thèse est donc d'examiner les particularités socio-éthiques et les pratiques réglementaires entourant l'évaluation, le suivi après mise en marché et l'usage en pratique clinique courant des DM à risque élevé. En raison des nombreux problèmes observés au cours des dernières années spécifiques à bon nombre de DM à risque élevé, et en s'appuyant sur le Principisme et le Principe de Précaution, nous constatons qu'il existe des failles dans les processus réglementaires actuels pour ce type de DM et les pratiques des agences d'Évaluation des Technologies de Santé eu égard à l'examen des enjeux socio-éthiques qui leur sont spécifiques. Après avoir identifié ces failles, nous suggérons des pistes de solution pour améliorer à la fois les processus de réglementation et d'examen des enjeux socio-éthiques. Nous proposons notamment 1) la mise en place de moyens, de mesures pour renforcer les pratiques des organismes réglementaires eu égard à l'évaluation des risques et des bénéfices cliniques réels après mise en marché des DM à risque élevé, et 2) d'associer le Principisme comme cadre pour expliquer l'importance de déterminer la nature des enjeux socio-éthiques spécifiques à l'usage courant de ces technologies.

DISPOSITIF MÉDICAL: DÉFINITION

Tel que précédemment mentionné, le secteur des DM est constitué d'un très large éventail de produits » Mais ce qui les distingue des médicaments ou d'autres technologies médicales repose sur la définition et les fonctions qu'on doit leur assigner (Global Harmonization Task Force (GHTF)² 2012, 6):

'Medical device' means any instrument, apparatus, implement, machine, appliance, implant, reagent for in vitro use, software, material or other similar or related article, intended by the manufacturer to be used, alone or in combination, for human beings, for one or more of the specific medical purpose(s) of:

- diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease,
- diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of or compensation for an injury,
- investigation, replacement, modification, or support of the anatomy or of a physiological process,
- supporting or sustaining life,
- control of conception,
- disinfection of medical devices,
- providing information by means of in vitro examination of specimens derived from the human body;

and does not achieve its primary intended action by pharmacological, immunological or metabolic means, in or on the human body, but which may be assisted in its intended function by such means.

L'industrie du médicament repose sur le génie chimique et biologique parce que les mécanismes d'un médicament relèvent surtout de la synthèse d'une molécule qui fait l'objet d'un brevet. Par contre, l'industrie des DM dépend d'abord des expertises en génie mécanique, électrique et des matériaux; donc les mécanismes d'un DM dépendent de la conception et des fonctions (physiques ou biomécaniques) d'un produit breveté: « The mechanism of action for a medical device is usually physical » (Campbell 2007, 5).

² Il n'y a pas eu de traduction française pour la désignation de cette organisation.

CONTEXTE

Les dispositifs médicaux à risque élevé

Il est important de signaler que l'objet de notre recherche ne concernait pas les pratiques réglementaires pour les DM à faible risque tels que les pansements, les systèmes d'assistance à la marche, ni ceux à risque modéré, tels que les glucomètres et les implants dentaires. Ce sont les pratiques réglementaires autour des dispositifs à risque élevé, tels que les dispositifs actifs ou non actifs implantables (ex. : stimulation du nerf vague (SNV), stimulation cérébrale profonde (SCP), les prothèses orthopédiques de la hanche et les prothèses visuelles implantables telles l'*Argus II Retinal Prosthesis System* (FDA 2013) qui soulèvent notre intérêt. Tant en raison des risques associés à leur utilisation, des coûts importants de plusieurs d'entre eux découlant de leur complexité, et des procédures concernées par leur utilisation, nous soupçonnions dès le départ qu'ils soulèvent des enjeux socio-éthiques qu'il est important d'identifier et d'examiner. Non seulement ces risques sont-ils importants pour les patients eux-mêmes, mais aussi ils peuvent avoir des impacts majeurs au niveau des systèmes de santé.

Pour les fins de notre recherche, nous excluons les dispositifs à risque élevé inscrits dans la catégorie des dispositifs spécifiques au diagnostic, comme par exemple les technologies de séquençage du génome humain. Nous parlons de dispositifs à risque élevé lorsqu'ils comportent un risque pour le patient, par exemple lorsqu'ils sont implantables et lorsque leur utilisation implique des mesures de contrôle particulières. Dans les faits, ces dispositifs à risque élevé ne représentent qu'un pourcentage minime de l'ensemble des dispositifs sur le marché. Par exemple, sur l'ensemble des 8 000 nouveaux DM qui sont approuvés chaque année pour fins de mise en marché par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, le nombre de DM à risque élevé varie entre 50 et 80 de ces nouveaux dispositifs (Dhruva et al 2009). Pourtant leur utilisation présente ou peut présenter un risque élevé pour la santé des patients parce qu'ils peuvent, d'une part, causer des effets secondaires importants et, d'autre part, parce qu'ils nécessitent souvent des interventions thérapeutiques majeures (ex. : chirurgie).

Dans tous les systèmes nationaux de réglementation des pays industrialisés (ex.: États-Unis, Canada, Japon, Royaume-Uni, Union Européenne), les DM sont classés en fonction des

risques que leur usage peut ou pourrait entraîner pour les patients (Tableau 7, page 80). Il est évident que, pour les manufacturiers, l'approbation et l'utilisation des DM à risque élevé sont soumises à des exigences beaucoup plus sévères et rigoureuses quant à leur sécurité et leur efficacité. Ainsi, plus l'utilisation d'un DM comporte de risques, plus l'évaluation (préclinique) préalable à une autorisation de mise en marché sera exigeante pour les manufacturiers qui doivent en démontrer les risques et les bénéfices pour l'utilisation prévue (Hulstaert et al 2011). En règle générale, la détermination d'une classe (établie par les manufacturiers lors d'une demande de licence de mise en marché) et les exigences qui s'y rattachent sont établies selon la nature du DM et l'ensemble des données fournies aux organismes de réglementation. Ces données concernent plus particulièrement : des résultats d'études cliniques, d'essais de biocompatibilité, de l'analyse et l'évaluation des risques, d'une description technique complète du DM, accompagnée d'une copie du brevet (émis) (pour démontrer si le requérant de la mise en marché d'un DM détient les droits de propriété intellectuelle sur le DM), son design, son procédé de fabrication, les matériaux dont il est composé et l'utilisation qui est revendiquée.

Il est important de signaler que la réglementation concernant le dépôt d'une demande de brevet et son acceptation est distincte de celle associée au processus de demande de mise en marché et d'autorisation de mise en marché, et ce tant pour les médicaments que pour les DM. Par exemple, pour obtenir un brevet, il n'est pas nécessaire de démontrer des résultats d'essais cliniques. Pour ce qui concerne un médicament, le brevet porte sur une molécule et l'usage ou les usages qui sont revendiqués. Pour le Canada, le processus lié aux brevets relève de l'Office de la propriété intellectuelle (OPIC), rattaché à Industrie Canada (Annexe 1, page 198), alors que Santé Canada a confié à la Direction des Produits Thérapeutiques la responsabilité du processus de réglementation des produits médicaux. Pour ce qui concerne les États-Unis, le dépôt d'une demande de brevet et l'émission d'un brevet relève de l'United States Patent and Trademark Office (USPTO), lequel est régi par le Ministère du Commerce (Department of Commerce), alors que l'évaluation et l'autorisation de mise en marché d'un DM ou d'un médicament relève de la Food and Drug Administration (FDA). Ces pratiques, décrites à l'annexe 1 correspondent aux pratiques courantes ailleurs dans le monde.

Pour obtenir le droit d'exploiter commercialement un DM, un fabricant est soumis à des exigences rigoureuses imposées par les autorités réglementaires, à savoir des mesures relatives à l'évaluation d'un DM pour fins de mise en marché, et des mesures portant sur la surveillance après sa mise en marché. Ces mesures portent, entre autres, sur: l'indication/l'usage d'utilisation (*labelling*); les résultats des essais précliniques; l'inspection des établissements de fabrication; les déclarations des rapports d'incidents; la communication des effets secondaires par les fabricants et les professionnels de la santé et les institutions hospitalières, ainsi que par les patients; la traçabilité (ex.: la mise en place d'un Système d'identification unique des DM); et les études après mise en marché. L'exercice de surveillance est d'autant plus important que l'approbation de plusieurs DM a été faite, dans certains cas, suite à un examen accéléré des résultats des essais cliniques, particulièrement aux États-Unis (Rao et al 2008). Souvent, ces essais sont réalisés sur un petit groupe de patients durant de courtes périodes d'observation. Dans un tel cas, il devient évident que tous les risques d'utilisation puissent ne pas avoir été identifiés au moment de la mise en marché. « Premarket evaluation [...] cannot be expected to eliminate all performance defects » (Blake 2013, 119). Dès lors, plus particulièrement pour les DM à risque élevé, il devient essentiel pour les autorités réglementaires de mettre en place de robustes pratiques de surveillance après mise en marché et ce dans une perspective de protection de la santé publique (Rao et al 2008).

Les processus de réglementation spécifiques aux dispositifs médicaux

À prime abord, on pourrait penser que le secteur des DM est réglementé de la même manière que celui des médicaments; ceci n'est pourtant pas le cas. L'objet de notre projet ne visait pas à réaliser une analyse comparative critique des deux processus de réglementation, mais visait plutôt l'examen du processus réglementaire pour les DM pour expliquer les aspects particuliers qui, jusqu'à un certain point peuvent différer du processus réglementaire pour les médicaments, et identifier les pratiques du processus qui sont plus spécifiquement porteuses d'enjeux éthiques. Ces différences concernent non seulement le processus d'innovation, mais aussi le caractère particulier du processus réglementaire spécifique aux DM. Notre recherche portait sur le processus rattaché aux DM, surtout pour les DM à risque élevé, étant entendu que les exigences rattachées à la réglementation ont pour fins de protéger les patients – le

processus associé aux médicaments poursuivant les mêmes fins. Cette réglementation est assortie de normes, de mesures pour la réalisation des essais cliniques avant leur mise en marché, les indications revendiquées pour l'utilisation des DM, la matériovigilance et la notification des événements indésirables (Organisation Mondiale de la Santé 2012).

Pour saisir les enjeux autour des processus de réglementation des DM, il est essentiel d'examiner la réalité des pratiques, c'est-à-dire :

- 1) les exigences essentielles entourant ces processus, plus particulièrement quant aux pratiques d'évaluation visant une autorisation de mise en marché et leur accessibilité au remboursement public (ou privé);
- 2) les mesures ou stratégies mises en place pour suivre l'évolution, voire l'extension des DM approuvés dans les pratiques cliniques courantes; et
- 3) le cadre de gestion des risques associés à leur utilisation pour les indications autorisées ou une utilisation en dérogation des directives (*off-label*).

Nous avons jugé qu'il est important d'examiner les différentes caractéristiques spécifiques du processus de réglementation des DM à partir d'une revue de plusieurs processus nationaux. Il est ainsi possible de faire ressortir à la fois certaines des caractéristiques particulières qui les distinguent les uns par rapport aux autres, mais aussi les pratiques qu'ils partagent. Pour ce faire, les pays retenus sont ceux qui, sous l'initiative du Canada, ont accepté d'adhérer au Global Harmonization Task Force (GHTF)³, une coalition constituée en 1992 de représentants d'organismes nationaux de réglementation et de l'industrie du secteur des DM provenant du Canada, de l'Union Européenne, des États-Unis, du Japon et de l'Australie. Les buts poursuivis par cette collaboration visaient à harmoniser les pratiques nationales par la mise en œuvre d'éléments spécifiques aux processus de réglementation des DM, non seulement entre les pays participant au regroupement, mais aussi pour guider les pays qui ne disposent pas encore d'un processus bien implanté de réglementation des DM.

³ Le Global Harmonization Task Force a mis fin à ses activités en 2012, pour être remplacé par le International Medical Device Regulators Forum dont les membres proviennent d'Australie, du Brésil, du Canada, de l'Union Européenne, du Japon et des États-Unis.

S'il n'existe pas de différences véritablement significatives entre les processus nationaux examinés, c'est au niveau des pratiques mises en place par les autorités réglementaires pour évaluer les risques-bénéfices d'un DM en vue d'autoriser sa mise en marché que l'on observe des différences particulièrement révélatrices. Il est essentiel de rappeler que cette évaluation vise essentiellement à déterminer l'innocuité (*safety*) et la performance (*efficiency*) d'un dispositif pour un usage précis, c'est-à-dire pour traiter les symptômes d'une maladie ou d'un handicap. Pour autoriser la mise en marché d'un nouveau DM ou d'un nouvel usage d'un DM déjà approuvé, les bénéfices de cet usage doivent être supérieurs aux risques potentiels pour les patients visés.

L'innocuité d'un DM dépend, notamment, de la qualité du design, des matériaux utilisés, de sa biocompatibilité, de sa durée d'utilisation, de ses mécanismes d'action et de la qualité de sa fabrication. En ce qui concerne sa performance, on l'évalue à partir des données présentées par les manufacturiers aux autorités réglementaires, c'est-à-dire, sur la base des résultats des essais cliniques réalisés chez des patients pour valider les effets pour une application donnée (ex. : l'usage de la SCP pour traiter les troubles obsessionnels-compulsifs). Habituellement, on attend des manufacturiers le dépôt des résultats de deux ou trois études cliniques; on n'exige pas des manufacturiers qu'ils soumettent les résultats de toutes les études cliniques qui ont été menées. Si ces données n'ont pas été publiquement divulguées au moment de la soumission d'une demande de licence de mise en marché, c'est parce que ces données sont très souvent traitées comme des informations confidentielles ou des secrets industriels (Kesselheim et Mello 2007); pour le moment encore, les autorités réglementaires consentent à restreindre toute divulgation publique des données en invoquant pour motifs que cette divulgation pourrait compromettre les intérêts commerciaux des manufacturiers. Dans les faits, les manufacturiers disposent généralement d'une certaine marge de manœuvre quant à la nature des données qu'ils soumettent aux autorités réglementaires. Par conséquent, cette situation a pour effet possible d'engendrer des biais dans l'analyse risques-bénéfices des données scientifiques soumises, surtout lorsque les études retenues portent sur des résultats qui ont pour effets de surévaluer les bénéfices et sous-évaluer les risques (Bero 2013; Elliott 2013; Lexchin 2012).

Également, dans la réalisation des études cliniques menées sur les DM, les pratiques s'éloignent du standard reconnu pour les médicaments. Si pour le médicament les essais randomisés à double insu (avec ou sans placebo) sont pratiques courantes, il en va tout autrement pour les DM. À ce sujet, un examen exhaustif des processus nationaux de réglementation des DM (Canada, États-Unis, Japon, Australie, Union Européenne) et de la littérature scientifique établit les distinctions générales suivantes:

- 1) Les processus réglementaires nationaux ont adopté pour les DM un système de classification établi en fonction des risques associés à leur usage (Global Harmonization Task Force 2012);
- 2) Il n'y a pas de phase (I, II et III) pour expérimenter un nouveau DM ou une nouvelle application (ou indication) d'un DM déjà mis en marché (Saviola 2005) (voir Tableau 18, page 149);
- 3) Il n'est pas toujours possible de réaliser des essais *in vivo* chez des animaux parce que pour certaines maladies il n'existe pas de modèle animal (Schuh 2008);
- 4) Les premiers essais sont souvent réalisés directement chez des patients durant de courtes périodes (souvent moins de six mois), des patients qui ont fait l'objet d'une sélection très rigoureuse, c'est-à-dire, on sélectionne les patients chez lesquels on s'attend à observer des résultats bénéfiques positifs (Kramer et al 2010);
- 5) Il n'est pas toujours possible – voire rarement possible – de réaliser des essais randomisés ou avec placebo⁴ et il arrive que la mise en marché d'un DM soit approuvée sur la base d'une seule étude clinique (Kramer et al 2012);
- 6) La plupart des études cliniques des DM portent sur un petit nombre de patients (habituellement moins de 100 patients)⁵, comparativement aux milliers de patients (ou sujets sains) qui participent normalement aux essais d'un nouveau médicament (Cohen 2011);
- 7) La mise en marché de certains DM à risque élevé a été approuvée sans essais cliniques préalables (Zuckerman et al 2011).

⁴ Pour les dispositifs implantables, cela suppose la réalisation de chirurgies simulées, une pratique qui soulève de nombreuses questions éthiques, tant pour les patients que pour les professionnels de la santé (Miller 2004).

⁵ Boudard et collègues (2013) ont publié les résultats d'une étude portant sur l'examen de la qualité des données probantes issues de 215 essais cliniques visant à valider la performance d'un nouveau DM: plus de la moitié (52,1%) comportaient des cohortes de moins de 30 patients.

Les autorisations de mise en marché sont basées essentiellement sur un examen des bénéfices générés par rapport aux risques observés. Les autorités réglementaires n'ont pas pour mandat d'examiner les coûts et les enjeux socio-éthiques associés à leur usage dans les pratiques cliniques. Cet exercice est réalisé à un autre niveau, celui des agences d'évaluation des technologies de santé.

L'évaluation au niveau des agences d'évaluation des technologies de santé

L'évaluation⁶ d'une technologie de santé (ÉTS) a pour but d'examiner l'ensemble des éléments touchant l'usage d'une technologie de santé pour un usage précis: ses coûts (ex. : pour les patients et les assureurs publics ou privés); l'épidémiologie rattachée à un usage élargi au sein d'une population de patients potentiels; les bénéfices (cliniques) pour les patients (évaluation réalisée à partir d'une méta-analyse importante des résultats publiés); les retombées sur le système de santé (ex. : impact sur l'utilisation d'autres services); les enjeux socio-éthiques associés à son usage (ex. : équité en matière d'accès aux soins); les aspects légaux et organisationnels spécifiques à cet usage. Un exercice d'ÉTS impose d'analyser les rapports coûts-efficacité d'une technologie (d'un médicament ou d'un programme de santé), pour déterminer son impact sur les systèmes de santé et de déposer des avis auprès des décideurs publics pour recommander (ou non) son admissibilité au remboursement public (ou privé). Les agences d'ÉTS constituent des acteurs importants associés aux processus de réglementation en présentant aux décideurs publics des avis basés sur des données probantes quant à l'efficacité clinique et la rentabilité des technologies de santé; elles jouent aussi un rôle important auprès des décideurs publics concernant l'inscription d'une technologie de santé sur la liste des produits admissibles à un remboursement (Sorenson et al 2008).

Mais l'exercice d'évaluation d'un DM n'est souvent pas réalisé immédiatement après que les autorités réglementaires aient approuvé sa mise en marché. En fait, on a constaté que fréquemment cet exercice était réalisé plusieurs années après la mise en marché d'une nouvelle technologie alors que son usage est souvent devenu une pratique clinique courante.

⁶ Pour distinguer cette évaluation de celle réalisée par les autorités réglementaires, nous la désignerons sous l'expression ÉTS (pour évaluation des technologies de santé).

La SCP représente un exemple de cet état de fait. Mise en marché en Europe, au Canada et en Australie à la fin des années 1990, les premiers exercices d'ÉTS ont été réalisés seulement dans les années 2000: en Australie (Australia Medical Services Advisory Committee 2001 et 2006), en France (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en santé 2002), au Royaume-Uni (National Institute for Clinical Excellence (NICE 2003) et au Canada (Ontario Medical Advisory Secretariat 2005).

Au plan de la santé publique, l'accessibilité à certains DM devrait viser des objectifs d'équité sans mettre en péril les principes d'autonomie et de bienfaisance pour les patients (avoir accès aux meilleurs soins disponibles) et pour les professionnels de la santé (proposer à leurs patients les meilleurs soins disponibles) (Sereni 2004). Mais, face à la croissance des coûts dans les systèmes de santé, il peut devenir difficile d'assurer la disponibilité de dispositifs médicaux adéquats à un prix abordable. Il n'existe pas pour les DM un programme identique à celui du Programme Commun d'Évaluation des Médicaments (PCEM) sous ordonnance, un programme d'envergure pancanadienne qui relève de l'Association Canadienne des médicaments et des Technologies de Santé (ACMTS) et qui a pour mandat d'examiner avec objectivité et rigueur l'efficacité et la rentabilité de médicaments et les observations de patients à leur sujet (ACMTS 2014).⁷

Mais pour un patient, entre la nécessité d'avoir accès à un DM à risque élevé et la capacité d'y avoir accès, il peut y avoir un écart engendré par certaines limites (financières) ou contraintes (en ressources humaines et scientifiques) – voire organisationnelles (ressources physiques) – auxquelles sont confrontés presque tous les systèmes de santé. Par exemple, les résidents de l'Île-du-Prince-Édouard ne peuvent avoir accès à la SCP parce qu'il n'existe aucun centre

⁷ Chaque médicament examiné à l'intérieur de ce programme fait l'objet de recommandations aux régimes d'assurances publics au Canada (à l'exception de celui du Québec) quant à leur inscription sur la liste des médicaments assurés. Au Québec, l'évaluation des médicaments (et autres technologies et programmes de santé) relève de l'Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS); l'Institut évalue notamment les avantages cliniques et leurs coûts et il émet des recommandations quant à leur adoption, leur utilisation ou leur couverture par le régime public québécois (INESSS 2014).

accrédité⁸ dans cette province pour pratiquer la procédure. Aux États-Unis, l'implantation d'un système de SNV a été approuvée par la FDA pour le traitement de la dépression sévère; or les programmes d'assurance publique des états, c.-à-d. Medicare et Medicaid, refusent de couvrir les frais de cette procédure pour traiter la dépression sévère (Centers for Medicare and Medicaid Services 2007). Le fait que des autorités réglementaires approuvent la mise en marché d'un DM pour le traitement d'une maladie ne garantit donc pas aux patients qui en auraient besoin qu'ils pourront y avoir accès.

Selon certains auteurs (Grünwald 2000; Gallo 2004), les pratiques d'ÉTS devraient viser principalement l'examen des rapports coûts-bénéfices; mais nous partageons les inquiétudes de ceux qui soulignent la faible place souvent accordée à l'examen des enjeux socio-éthiques et organisationnels (Heitman 1998; Lehoux et William-Jones 2007; Hofmann 2008). Étant donné que les avis et recommandations des agences d'ÉTS sont destinés aux décideurs publics, une prépondérance des recommandations fondées sur un rapport coûts-efficacité risque de faire perdre de vue des principes éthiques fondamentaux tels que l'autonomie des patients et celle des professionnels de la santé, la vulnérabilité des patients en quête d'une meilleure qualité de vie ou confrontés aux symptômes d'une maladie invalidante, l'équité pour les patients par rapport aux besoins de la collectivité.

Cependant, eu égard aux caractères particuliers des DM à risque élevé, leurs coûts et leur complexité, il est important d'examiner la nature des enjeux éthiques associés à leur usage et leur diffusion dans les systèmes de santé. Les études cliniques menées dans un premier temps pour vérifier l'innocuité et les bénéfices d'un nouveau DM en vue de son approbation ne visent pas à garantir l'absence absolue de tout risque. Il demeure des risques résiduels qui peuvent provenir d'un usage à long terme et que seulement de nouvelles données scientifiques pourront expliquer. Les effets de ces risques peuvent avoir des impacts importants pour un système de santé. Par exemple, il est facile d'imaginer les coûts engendrés par les systèmes de

⁸ Compte tenu des expertises humaines requises et de la nature des équipements hautement sophistiqués nécessaires pour réaliser la procédure, la SCP doit être pratiquée dans des centres hospitaliers expressément accrédités pour les fins de la procédure. Les seules provinces qui disposent des ressources adéquates sont la Nouvelle-Écosse, le Québec, l'Ontario, l'Alberta, le Manitoba et la Colombie-Britannique.

santé des nombreux pays après qu'ils eurent accepté de couvrir les frais d'explantation des implants mammaires PIP (*Poly-Implant-Prothèse*) défectueux. On estime à 300 000 le nombre de femmes implantées à travers le monde (BBC News Health 2013).

Chaque nouvelle technologie médicale est en soi porteuse d'incertitude. À cet égard, il convient de reconnaître que des mesures de gestion des risques doivent être considérées. Les autorités réglementaires, tout autant que les décideurs publics ou les professionnels de la santé portent une responsabilité qui s'inscrit dans le respect des patients, notamment : les droits des patients à des soins et des produits de santé qui visent à assurer leur bien-être et améliorer leur état physique, et qui sont offerts dans le respect de leur autonomie et sans crainte de discrimination.

Une place pour l'éthique dans l'évaluation et la mise en marché des dispositifs médicaux

En matière de développement et d'utilisation des technologies de santé, les décideurs publics, les manufacturiers, les chercheurs, les professionnels de la santé et les patients ont une responsabilité partagée quant au choix des technologies disponibles et efficaces pour traiter une maladie ou un handicap. L'accessibilité d'un DM performant pour traiter un patient doit aussi s'inscrire dans une perspective de politiques de santé lorsque les coûts et la diffusion élargie d'un DM sont tels qu'ils peuvent avoir des impacts importants sur l'efficacité des systèmes de santé. Entre le droit aux « meilleurs soins de santé » pour chacun et les contraintes imposées par les limites des ressources disponibles, en termes d'expertises disponibles et de ressources financières, il devient important de reconnaître que toutes les technologies disponibles sont porteuses d'impacts, parfois indésirables, telles que des restrictions qui peuvent contrevenir à l'autonomie des patients et des professionnels de la santé quant au choix des technologies accessibles. Dans un rapport publié en 2012, l'OMS rappelle l'importance des technologies de la santé et les préoccupations qui devraient guider les décideurs publics: « le problème que pose l'utilisation impropre de ces technologies, et la nécessité de fixer des priorités dans le choix et la gestion des technologies de la santé, en particulier des dispositifs médicaux. » (Organisation Mondiale de la Santé 2012, 3)

Tout autant que les médicaments, les DM sont devenus des produits indispensables au niveau des soins de santé; mais, les risques associés à leur utilisation commandent la mise en place de stratégies de gestion des risques – tant pour les patients (effets secondaires) que pour les systèmes de santé (coûts). La gestion des risques d'un nouveau DM après sa mise en marché, particulièrement s'il est à risque élevé, devient un exercice incontournable pour assurer un accès à des soins appropriés aux conditions des patients, et pour une gestion optimale des coûts et des expertises des systèmes de santé. Il est important que les patients reçoivent toutes les informations nécessaires pour prendre une décision éclairée, que les professionnels de la santé aient accès à toutes les données pertinentes pour bien informer leurs patients et leur proposer les meilleures technologies disponibles. Évidemment, on veut traiter un patient et non pas le « rendre plus malade » en raison des effets secondaires associés à l'utilisation d'un DM à risque élevé.

Pour les fins de notre recherche, nous avons retenu le *principisme*⁹ comme outil pour positionner les divers enjeux éthiques qui concernent les pratiques autour de l'évaluation des nouveaux DM à risque élevé, et leur suivi après mise en marché. Les principes de l'éthique biomédicale – notamment dans la forme énoncée par Beauchamp et Childress (1994), soit l'autonomie, le bienfaisance, la non-malfaisance et la justice – sont devenus des critères incontournables en Amérique du Nord et en Europe, plus particulièrement pour protéger les patients ou les sujets de recherche. L'autonomie des patients, les obligations de bienfaisance/non-malfaisance et de justice imposent aux autorités réglementaires et aux professionnels de la santé un devoir de responsabilité, à savoir: respecter le droit des patients à une accessibilité à des produits sécuritaires pour l'amélioration de leur bien-être, leur état physique et leur qualité de vie, et ce sans égard à leur capacité de payer, particulièrement dans les pays dotés d'un système public d'assurance. L'autonomie des professionnels de la santé est aussi interpellée; ils sont directement concernés par le bien-être de leurs patients et de leurs besoins pour assurer des soins et offrir des produits sécuritaires, performants et raisonnablement accessibles. Dans le cas des DM à risque élevé, le mandat des agences de

⁹ Le principisme est associé à l'approche de Beauchamp et Childress (1979), laquelle est fondée sur le respect de quatre principes normatifs fondamentaux pour guider l'action, influencer la prise de décision dans le cadre de la recherche avec des sujets humains et de la pratique des soins.

réglementation vise donc à autoriser la mise en marché de produits sécuritaires et efficaces par rapport aux risques associés à leur utilisation, des risques qui devraient être contrôlés ou éliminés selon des conditions précises, par exemple, par une sélection rigoureuse des patients.

Au Canada, la 2^e édition de l'*Énoncé de Politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains* (EPTC2) (Conseil de recherches en sciences humaines et al 2010) poursuit comme finalité la protection de toutes les personnes qui consentent à participer à une recherche sans distinction de leur état physique. L'EPTC2 s'appuie sur les mêmes grands principes éthiques énoncés par Beauchamp et Childress pour guider l'élaboration, la réalisation et le processus d'évaluation des projets de recherche avec des êtres humains. Ces principes directeurs sont : 1) le respect des personnes (ex.: obligation de consentement éclairé et protection de la vie privée); 2) la préoccupation pour le bien-être des personnes (ex. : divulgation des bénéfices et des risques potentiels aux sujets de recherche et aux patients comme sujets de recherche, diffusion publique des résultats des essais cliniques); 3) la justice (ex.: critères d'inclusion ou d'exclusion de certaines personnes pour participer à des essais cliniques en raison de leur sexe, leur origine ethnique, l'âge, un handicap). Dans le cas des DM, l'EPTC2 impose aux chercheurs l'obligation de fournir les renseignements les plus récents sur le DM, par exemple, les études de faisabilité dont il a fait l'objet au Canada et dans d'autres pays, et la classification de ses risques (Conseil de recherches en sciences humaines 2010).

Certains hésitent à associer le principisme – soit dans la forme articulée en éthique biomédicale ou en éthique de la recherche - à l'évaluation des technologies de santé, le percevant comme une approche méthodologique incomplète, qui ouvre la voie à des interprétations diverses quant aux concepts d'intérêt public, de solidarité, d'imputabilité (Giacomini et al 2009). D'autres, au contraire, reconnaissent que le *principisme* peut constituer un point de départ, de méthode pour éliciter les valeurs socio-éthiques en jeu et en conflit: « L'approche principiste peut s'avérer franchement constructive à condition de la voir non comme une fin, mais comme un moyen, voire un outil didactique » (Massé et Saint-Arnaud 2003, 105). De plus, Childress et collègues (2002) se positionnent pour introduire le *principisme* dans une démarche d'éthique de la santé publique dans la mesure où ces principes ne sont plus limités aux individus (patients et sujets de recherche), mais élargies à la

collectivité (patients, professionnels de recherche, organismes de réglementation, représentants de l'industrie, décideurs publics). Les fins de l'analyse éthique en recherche, en clinique ou en santé publique ont pour points communs de prendre en compte des principes fondamentaux: le respect des personnes et leur autonomie comme sujets de recherche ou comme patients; de générer des bénéfices pour les patients; de faire avancer les connaissances de manière à éviter, prévenir ou diminuer les risques associés à l'usage d'un produit de santé; de tenir compte des coûts associés à l'usage des produits de santé, leur impact financier pour la société et la gestion des soins de santé (Childress et al 2002). Ces principes deviennent alors des repères incontournables, à la fois indispensables et contraignants, à l'évaluation des technologies de santé, leur mise en marché et la prise de décision quant à un usage élargi à tous, ou les restrictions nécessaires pour contrôler leur usage.

Par ailleurs, on a signalé qu'une autorisation de mise en marché d'un DM à risque élevé par les autorités réglementaires ne garantit pas que tous les risques (voire les bénéfices) ont été préalablement documentés et l'efficacité clinique démontrée de manière absolue. L'usage d'un DM à moyen ou long terme peut révéler des risques inattendus qui, à la limite, viennent réduire son efficacité, en raison des effets secondaires liés à cet usage, ou encore si ces effets secondaires dépendent d'une progression des symptômes de la maladie. De là l'importance pour les autorités réglementaires d'intervenir pour avoir accès à de nouvelles données scientifiques prouvant sa performance et montrant les effets secondaires au fur et à mesure qu'ils émergent dans les pratiques cliniques courantes. Cette approche, à notre avis, procède du recours au *principe de précaution*, comme mode de gestion des risques.

Stephan Holland (2007) signale que le principisme et le principe de précaution partagent des points communs avec les grands principes d'autonomie, de bienfaisance, de justice, de solidarité. Ceux-ci représentent des sources d'aide pratique à la prise de décision et des outils pour influencer les pratiques. Le principe de précaution peut s'imposer comme mode d'intervention pour justifier des mesures pour contrôler l'usage de certaines technologies de santé dans l'attente de nouvelles données scientifiques. Il peut servir de dispositif d'alerte, de surveillance (Doron 2009), pour réglementer, limiter, voire éliminer le risque (Noiville 2009). Essentiellement, le principe de précaution a pour fins la promotion d'activités de recherche

pour permettre de réduire les incertitudes relatives à l'usage d'un produit de santé à risque élevé (DM ou médicament), pour générer de nouvelles connaissances qui viendront confirmer s'il s'agit d'un risque réel ou avéré, voire qu'il n'existe tout simplement pas (Institut national de santé publique du Québec 2003). Le principe de précaution devient une stratégie pour établir des mesures pour justifier les interventions des autorités réglementaires en termes de surveillance après mise en marché, pour signaler rapidement auprès des patients concernés et des professionnels de la santé des avertissements, pour déterminer plus rapidement des modalités pour restreindre ou suspendre leur utilisation, ou recommander de resserrer les critères de sélection des patients potentiels.

Le *principisme* et le *principe de précaution* visent les mêmes fins: 1) générer des informations sur les risques et les bénéfices pour permettre aux patients, aux agences d'ÉTS et aux décideurs publics de prendre une décision libre et éclairée; 2) assurer le bien-être des patients sans risque d'effets secondaires inacceptables pour eux ou d'impacts pour la collectivité; 3) établir des normes pour assurer une distribution juste et équitable des risques, des bénéfices et des coûts. Les quatre principes de Beauchamp et Childress (ou les trois principes de l'EPTC2) et le principe de précaution peuvent servir à déterminer des règles, des procédures et des lignes directrices quant aux actions pertinentes pour: 1) permettre aux patients un accès aux meilleurs DM à risque élevé de santé disponibles si leur efficacité clinique est démontrée et, 2) définir des critères d'admissibilité face aux impacts socio-éthiques que leur utilisation comporte, en termes de risques pour les patients et les impacts pour les systèmes de santé confrontés à des ressources limitées. Lorsque les données scientifiques ou les impacts anticipés de l'usage d'une technologie ne permettent pas de satisfaire aux exigences ultimes qui visent la protection des intérêts des patients comme communauté, des mesures de précaution s'imposent. Le principe de précaution devient un outil – ajouté aux autres principes de bioéthique – pour promouvoir des intérêts des patients dans un espace de santé publique (Petrini et Gainotti 2008).

Faire intervenir le principisme et le principe de précaution dans les processus de réglementation et d'évaluation des DM à risque élevé posent évidemment des défis, tant pour les autorités réglementaires que pour les spécialistes d'ÉTS. Mais, nous croyons que le

principisme peut être un outil pour faciliter la reconnaissance des enjeux socio-éthiques de la diffusion dans les systèmes de santé des DM à risque élevé, parce que chacun des principes portent des valeurs qui peuvent mieux cibler et expliquer les enjeux principalement concernés. D'autre part, en mettant en place des mesures qui s'inscrivent dans le cadre du principe de précaution, les autorités réglementaires pourraient accélérer l'émergence de nouvelles données probantes importantes qui démontrent les effets bénéfiques réels et les risques de l'usage d'un DM. Ceci aura pour effet de soutenir le mandat des agences d'ÉTS, lesquelles pourraient s'appuyer de nouvelles évidences scientifiques fondées sur la réalité des pratiques cliniques pour émettre à l'intention des décideurs publics des avis fondés sur la réalité clinique du DM évalué par rapport à ses coûts et les effets sur une diffusion élargie qui appelle ou non à des contrôles. Ces nouvelles données peuvent renforcer les pratiques d'évaluation au niveau de l'ÉTS parce que ces données sont fondées sur de nouvelles évidences scientifiques basées sur la réalité des pratiques cliniques courantes.

Les décideurs publics ont une double responsabilité : prendre des mesures adéquates pour assurer à tous ceux qui en ont besoin un accès équitable à des soins de santé sécuritaires et bénéfiques et veiller à ne pas mettre en péril les intérêts de la collectivité confrontée à des ressources limitées. Ce sont là des objectifs intrinsèques au principisme, des « valeurs phares » d'autodétermination, de respect de la vie privée, de l'utilité-efficacité, de non-malfaisance, de justice sociale, de solidarité (Massé et Saint-Arnaud 2003).

STRUCTURE DE LA THÈSE

Notre thèse est constituée de cinq chapitres dont trois sont des articles rédigés et soumis à des revues scientifiques avec comités de pairs. Un de mes directeurs de thèse, Prof. Bryn Williams-Jones, intervient comme co-auteur de ces articles (voir les raisons invoquées aux pages 21 à 24).

Au **Chapitre 1: Problématique**, nous présentons une recension exhaustive des différentes lois et des différents règlements nationaux qui énoncent les diverses normes concernant les processus de réglementation dans le secteur des DM. Nous voulions examiner de manière la

plus rigoureuse possible les pratiques et les enjeux socio-éthiques entourant les exigences spécifiques à l'évaluation et l'autorisation de mise en marché d'un nouveau produit. Nous avons donc examiné 1) de nombreux avis et rapports publics qui ont traité des forces et des faiblesses des processus de réglementation en cours, et 2) la littérature scientifique pour bien saisir la nature des problèmes soulevés par l'utilisation des DM à risque élevé, mais aussi les enjeux éthiques que posent ces DM. Ceci nous a permis de dresser un tableau relativement imposant des processus courants de réglementation, du rôle des agences d'ÉTS et des pratiques liées à leur mandat. Il a ainsi été possible d'identifier les faiblesses et les lacunes de certaines pratiques, et leur impact au plan éthique, en vue de proposer des moyens pour les améliorer surtout pour ce qui concerne la diffusion et l'utilisation des DM à risque élevé.

Au **Chapitre 2: Approche de recherche**, nous décrivons l'approche avec laquelle nous avons réalisé l'analyse de divers processus nationaux de réglementation, au plan historique et de l'évolution des différentes pratiques qui leur sont associées, et ce jusqu'au 31 décembre 2013. Notre analyse s'inscrit dans la perspective du principisme, c'est-à-dire, en déterminant les principes spécifiques des pratiques en cours au niveau de la réglementation et des pratiques reconnues au sein des agences d'ÉTS pour les DM à risque élevé. Non seulement a-t-il fallu prendre connaissance des exigences des autorités nationales, mais aussi nous familiariser avec les différentes pratiques liées à l'évaluation lors des exercices d'ÉTS et la diffusion des DM à risque élevé dans les systèmes de santé. Notre démarche a permis de développer et de maîtriser un vaste corpus de connaissances spécifiques aux diverses pratiques associées aux DM en général. Nous avons aussi pu mesurer l'importance du rôle joué par les agences d'ÉTS comme participantes au processus de réglementation, et comme intermédiaires de premier plan auprès des décideurs publics. Nous avons donc retenu de traiter nos résultats de recherche sous forme de trois articles scientifiques, chacun portant sur un domaine spécifique porteur de solutions: les processus de réglementation (Chapitre 3), les exercices d'ÉTS (Chapitre 4) et la place du principe de précaution comme outil de gestion des risques des DM à risque élevé, particulièrement à l'étape de la surveillance après mise en marché (Chapitre 5).

Le **Chapitre 3: Défis éthiques autour des processus de réglementation**, présente un examen exhaustif des processus de réglementation des cinq pays membres du GHTF (le Canada, les

États-Unis, l'Union Européenne, l'Australie et le Japon), que nous avons fréquemment dû mettre à jour tout au long de notre recherche, pour tenir des changements rapides qui survenaient dans ces pays. Si les processus de réglementation de DM sont relativement harmonisés, certains aspects particuliers des études cliniques préalables à une approbation et des mesures prises pour assurer le suivi de l'utilisation des DM après leur approbation montrent la présence de certaines lacunes importantes autour des pratiques de gestion des risques constatés à court terme et des risques potentiels qui peuvent émerger à long terme. Des enjeux éthiques majeurs concernant les essais précliniques relatifs aux dispositifs à risque élevé ont notamment attiré notre attention. Notre examen a aussi permis de révéler des lacunes dans les pratiques de surveillance après mise en marché. Tant ces lacunes que les incertitudes significatives associées à un usage élargi de certains DM à risque élevé sont traités dans cet article; on y fait un appel au renforcement des pratiques actuelles en matière d'évaluation et de suivi après mise en marché des DM à risque élevé. Cet exercice a donné lieu à un premier article intitulé « Examining the National Regulatory Environment of Medical Devices: Major Issues in the Risk-Benefit Assessment of High Risk Devices », soumis au *McGill Journal of Law and Health*.

Le Chapitre 4: Défis dans les pratiques d'ÉTS – les enjeux socio-éthiques, porte sur les défis que les agences d'ÉTS rencontrent au moment d'examiner les enjeux socio-éthiques des DM à risque élevé. Globalement, un exercice d'ÉTS vise un examen exhaustif des données probantes cliniques, mais aussi de tous les enjeux découlant de l'usage d'un produit de santé (ex. : DM, médicament, programme). Les évaluations des agences d'ÉTS ont pour fins de 1) déterminer toutes les conséquences découlant de l'introduction, de la diffusion et de l'utilisation courante d'une technologie de santé: ses bénéfices, ses risques, ses coûts (d'utilisation et de diffusion élargie), ses aspects légaux, les impacts socio-éthiques qui la concernent, les enjeux organisationnels de son implantation dans le système de santé, mais aussi 2) présenter aux décideurs publics des recommandations fondées sur les résultats de l'évaluation. Or, en nous appuyant sur la littérature dans le domaine, notre recherche constate que les professionnels actifs au sein des agences d'ÉTS éprouvent fréquemment des difficultés au moment d'isoler, de documenter, de commenter et d'intégrer dans leurs rapports l'état et la nature spécifique des différents enjeux socio-éthiques des technologies de santé au cours d'un

exercice d'évaluation, particulièrement pour des DM. En s'appuyant sur divers cadres éthiques qui ont pour référence le principisme, nous proposons que les exercices d'ÉTS examinent, en même temps, les questions économiques, les données cliniques et les considérations éthiques liées à l'utilisation et la diffusion des DM. À partir de cet examen, nous avons rédigé un article intitulé « Beyond Cost-Effectiveness: Integrating Ethics Into Health Technology Assessment of High Risk Medical Devices », soumis à *Life Sciences, Society and Policy*.

Le Chapitre 5: La gestion des risques et la surveillance après mise en marché traite des faiblesses actuelles dans la gestion des risques d'un DM à risque élevé. Nous proposons des mesures qui s'appuient sur les fins visées par le principe de précaution. Ces mesures visent à renforcer les pratiques actuelles des autorités réglementaires quant à la surveillance des DM à risque élevé dans les pratiques cliniques courantes, pour faciliter voire accélérer le développement de nouvelles données sur les bénéfices réels et les risques potentiels et révélés par un usage à long terme. Puisqu'il est, à toutes fins utiles, impossible dès le moment de l'approbation pour mise en marché d'un DM à risque élevé de garantir à 100 % son innocuité ou sa performance réelle une fois que son usage est élargi à un plus grand nombre de patients ciblés, il devient important de déterminer des pratiques qui auront pour effet de générer des données sur la nature réelle des risques (potentiels ou anticipés) et déterminer les bénéfices réels, y compris les nouveaux bénéfices découlant d'un usage à long terme. L'étape de surveillance après la mise en marché est une étape cruciale dans le suivi d'un DM. Certaines mesures sont déjà prévues (ex.: l'inscription dans un registre des déclarations des effets secondaires, les inspections des sites de fabrication, la réalisation d'études après mise en marché). Mais, au cours des dernières années, les nombreux retraits du marché de DM à risque élevé sont expliqués par les faiblesses actuelles associées à ces mesures. Notre examen a permis de constater des lacunes des autorités réglementaires dans l'exercice de leurs pouvoirs en matière de suivi après mise en marché. Nous soutenons qu'un système proactif de surveillance après mise en marché devrait s'exercer explicitement dans une perspective de précaution, plutôt que de prévention. A cet effet, nous avons rédigé un article intitulé « Post-Market Surveillance of High Risk Medical Devices: A Role for the Precautionary Principle » soumis à *Healthcare Policy*.

DES ARTICLES RÉDIGÉS DANS UN MODE DE « CO-AUTEURS »

Traditionnellement, et surtout dans les champs des sciences humaines et des sciences sociales, une thèse de doctorat avait pour seul(e) auteur(e) un doctorant ou une doctorante. La thèse constitue une opportunité unique pour démontrer qu'un(e) doctorant(e) maîtrise le contenu scientifique de sa recherche, les méthodologies et les techniques associées aux activités de son secteur de recherche, et de défendre sa démarche de manière cohérente et succincte (Gross et al 2012). Mais, depuis plusieurs années, les universités, dont l'Université de Montréal, ont accepté le dépôt de thèses sous forme d'articles, c'est-à-dire que des chapitres de la thèse soient constitués d'articles déjà soumis, ou prêts à être soumis, à une revue scientifique avec comité de pairs et dont le doctorant ou la doctorante intervienne comme première auteur(e). Il est ainsi prévu au Guide de Présentation des Mémoires et des Thèses, de la Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales de l'Université de Montréal (2012), que pour chaque article inscrit dans un mémoire ou une thèse, l'étudiant(e) doit intervenir comme auteur principal et faire explicitement état de son apport original pour chacun des articles co-signés et commenter le rôle respectif de chacun des auteurs.

Nous aurions pu choisir comme critères ceux qui sont retenus par l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE Recommendations 2013) qui servent de guide pour déterminer le statut des auteurs qui ont une participation active dans le développement et l'écriture d'un article scientifique. Selon Resnik et Master (2011), ces critères sont plus particulièrement importants pour les recherches empiriques. Or, lorsqu'il s'agit d'une recherche conceptuelle, le processus de développement d'un article scientifique ne vise pas nécessairement la présentation de données quantitatives, mais « essentially involves reading, thinking, writing about a topic, a problem, or issue » (Resnik & Master 2011, 19). Nous avons donc retenus les critères proposés par Resnik & Master (2011) pour qualifier la « contribution substantielle » de chacun des auteurs associés aux articles figurant dans la présente thèse, à savoir : 1) déterminer un sujet de recherche, 2) identifier la problématique, 3) collecter la littérature pertinente, l'analyser et l'interpréter, 4) réaliser une première version du manuscrit et développer des arguments à défendre à partir de l'examen/l'interprétation de la littérature, 5) réaliser une évaluation critique et commentée de la version préliminaire, voire proposer l'ajout de nouvelles données, argumenter sur certains points particuliers, 6) rédiger une

nouvelle mise en forme du manuscrit en tenant compte des objections formulées, des arguments invoqués, des données nouvelles réclamées, 7) réaliser une analyse critique du nouveau document, et 8) procéder à la mise en forme finale du manuscrit dans un format « prêt à soumettre », Selon Resnik et Master, il suffit de rencontrer deux de ces critères pour justifier un statut d’auteur et non de simple collaborateur. À partir de ces critères, nous avons développé le tableau ci-dessous pour déterminer la contribution respective des auteurs des trois articles qui font partie de cette thèse.

Tableau 1 : Contribution des auteurs à l’écriture de chacun des articles de la thèse

Activités	Ghislaine Mathieu	Bryn Williams-Jones	Eric Racine
• Identification du sujet de l’article	✓	✓	
• Collecte de la littérature	✓		
• Examen/Analyse/Interprétation de la littérature	✓		
• Première version manuscrite basée sur l’analyse / interprétation de la littérature • Développement des arguments et thèses à défendre	✓		
• Analyse / évaluation critique et commentée de la version préliminaire • Ajout de matière nouvelle (contenu scientifique) pour étayer certains argumentaires, positionner certains points particuliers, réclamer de nouvelles données		✓	
• Discussion sur les objections et les argumentaires à défendre et positionner	✓	✓	
• Analyse complémentaire de la littérature • Ajout de données complémentaires • Nouvelle mise en forme du manuscrit	✓		
• Analyse / évaluation de la nouvelle version manuscrite pour valider le contenu scientifique • Commenter et proposer des changements		✓	✓
• Mise en forme finale du manuscrit pour soumission	✓	✓	
• Revue finale pour commentaires et dernières corrections	✓	✓	
• Soumission de l’article à une revue scientifique	✓		
• Auteur de correspondance (responsable auprès de la revue)	✓		

Tableau adapté de Resnik & Master (2011)

Dans la mesure où l'expression « contribution majeure » permet de définir le statut des auteurs dans un article, cette contribution doit correspondre à une participation réelle fondée sur « the independent development or interpretation of ideas that are critical or essential to the advancement of a scientific study or scholarly article » (Babor et Morisano 2008, 120). Dans les circonstances et selon les critères de Resnik et Master (2011), au moins deux d'entre eux permettent de qualifier la contribution de M. Williams-Jones, directeur de thèse, comme un apport substantiel au développement des articles et justifie qu'il soit désigné à titre de co-auteur; la contribution de M. Racine, co-directeur de thèse, intervenant surtout après que la rédaction des articles eût été faite dans leur version presque finale, pour commenter le texte, suggérer des modifications, voire signaler certains points qui méritaient d'être renforcés, justifie que sa contribution soit reconnue par une mention spécifique dans la section des remerciements de chaque article. Finalement, l'attribution des auteurs pour chaque article a été discutée à plusieurs reprises durant le processus de rédaction et acceptée par toutes les parties concernées.

CHAPITRE 1: PROBLÉMATIQUE

Medical device research and development [...] provides a somewhat specialized example of the relevance of the humanities in general, and of ethics in particular, to medical research and medical products.
(Sugarman et al 2008, 259)

En règle générale, les citoyens connaissent peu les particularités du secteur des dispositifs médicaux (DM) à risque élevé et des risques associés à leur usage. Des personnes malades devenues vulnérables par l'inefficacité de la médication peuvent aussi attendre de l'usage d'un DM, sinon de guérir, un soulagement et une amélioration de leur qualité de vie. À prime abord, la communauté médicale et les experts en bioéthique, en réglementation, en évaluation des technologies de santé (ÉTS) sont plus directement concernés par le secteur des DM à risque élevé. Mais pour un grand nombre de personnes, leur intérêt pour les DM provient souvent des risques de leur usage, tels que rapportés par la presse écrite, comme par exemple, « Metal Hip Replacements Under Scrutiny After New Recall » (Dakin 2012). Parfois aussi, on présente un DM à risque élevé comme une « technologie miraculeuse », comme par exemple pour la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) : « Medical Miracles: Astonishing Stories of Patients Who Cheated Death or Permanent Disability, and the Physicians Who Saved Their Lives » (Mooney et Anthony 2012)¹⁰.

On ne peut passer sous silence le cas d'une technologie de santé présentée par les promoteurs de Quantum Clinic comme une avancée majeure, capable de traiter efficacement, entre autres, la dépression et les allergies, et de réduire le cholestérol (Zarabi-Smith 2001). Fabriqué en Hongrie, cet appareil était importé aux États-Unis depuis le début des années 2000. En fin de compte, cette « merveille » s'est révélée un leurre et, en 2007, le Seattle Times annonçait que la Food and Drug Administration (FDA) venait d'interdire son importation parce que l'appareil finalement ne visait qu'à profiter de la naïveté des personnes (Willmsen et Berens 2007). Enfin, on ne compte plus le nombre d'événements rapportés dans la presse mettant en

¹⁰ Souvent, ces annonces négligent de mentionner les risques associés à ce type de technologies, les effets secondaires possibles, les coûts associés à leur utilisation, et surtout les critères d'accessibilité (Dubljević et al 2014)

faute certains manufacturiers, comme le cas de l'implant mammaire PIP: « PIP Breast Implants: Cosmetic Surgery Industry Review in Wake of Scandal » (Johnson 2012) et « Lawsuit Hits Marketing by Medtronic » (Burton 2010). Quoique nous n'ayons pas réalisé une analyse de la presse écrite concernant des DM, ces exemples anecdotiques illustrent comment les citoyens sont souvent d'abord informés quant aux bénéfices et risques potentiels concernant ces technologies de santé.

En fait, parce qu'elles sont sensibilisées d'abord aux pratiques réglementaires associées à l'usage d'un médicament, ces personnes peuvent imaginer que le processus d'évaluation et d'approbation de mise en marché des DM est tout aussi rigoureux que pour les médicaments. Or, malgré les exigences de la réglementation, la littérature témoigne de nombreux exemples qui démontrent que la mise en marché et l'usage de certains produits peut comporter des risques importants pour les patients, soit parce qu'un DM peut se révéler défectueux (ex. : les prothèses de hanche ASR, de Johnson & Johnson (Cohen 2013)), ou un dosage inadéquat est recommandé dans le cas d'un médicament, ou encore parce que leurs bénéfices et leur efficacité restent à prouver à moyen et long termes. Mais, contrairement au processus réglementaire de l'industrie pharmaceutique dont la littérature traite abondamment, l'intérêt de la communauté scientifique est relativement récent pour ce qui concerne les problèmes associés à l'industrie des DM.

Dans un premier temps, il est donc important de nous familiariser avec les exigences des processus réglementaires touchant les approbations de mise en marché des DM, pour identifier certains problèmes et proposer des moyens pour améliorer les pratiques. Mais surtout, il nous est apparu important de faire ressortir les enjeux socio-éthiques associés aux pratiques réglementaires concernant le DM à risque élevé, à savoir quant au mode d'évaluation avant mise en marché et leur suivi après mise en marché. Nous avons constaté qu'au moment de l'évaluation avant mise en marché, il arrive que malgré l'absence de données probantes robustes, une approbation de mise en marché soit consentie en faveur des manufacturiers, au risque d'entraîner les nombreux rappels observés depuis cinq ans (Zuckerman et al 2011). Des DM qui se révèlent défectueux et parfois inefficaces sont une source d'effets secondaires importants pour la santé des patients, viennent miner la confiance du public et de la

communauté médicale tant pour ce qui concerne le rôle des agences réglementaires que des manufacturiers. Ce sont là des défis qui, tant en recherche qu'en pratique clinique, interpellent des principes tels que le consentement éclairé, la bienfaisance et la non-malfaisance. Le respect de ces principes est essentiel à une prise de décision éclairée des patients et des professionnels de la santé, des cliniciens-chercheurs, plus particulièrement lorsque l'usage d'un DM à risque élevé est envisagé. On pense, entre autres, à l'utilisation des cardiodéfibrillateurs et aux systèmes de Stimulation du Nerf Vague (SNV) et de SCP, en raison des effets secondaires, parfois importants, d'un usage à plus ou moins long terme.

Par ailleurs, ces DM à risque élevé sont souvent relativement dispendieux dans les systèmes de soins de santé publics, comme au Canada, leurs coûts sont généralement défrayés partiellement ou entièrement par l'assurance publique gérée par les états/provinces). Mais, il arrive qu'ils soient aussi assumés directement par les patients, lorsqu'ils choisissent d'avoir recours à des cliniques privées ; il ne nous a pas été possible d'identifier des compagnies d'assurance-santé privée au Canada qui couvrent les frais de ces technologies. Par ailleurs, dans les pays où les systèmes de santé sont entièrement privés ou semi-privés, des compagnies d'assurance peuvent restreindre l'usage de ces types de technologies à des conditions de santé particulières. Par exemple, aux États-Unis, tant les compagnies d'assurance que les programmes publics de Medicare et Medicaid limitent l'implantation du système de SNV aux personnes souffrant d'épilepsie réfractaire à la médication, alors que pourtant la FDA a approuvé cette technologie pour le traitement de la dépression sévère. Bien que Santé Canada ait approuvé le système de SCP pour le traitement de l'épilepsie réfractaire à la médication, les systèmes de santé provinciaux, d'une part limitent à chaque année le nombre d'appareils disponibles et, d'autre part, ne consentent à couvrir les frais de cette procédure qu'à la maladie de Parkinson, le tremblement essentiel et la dystonie. L'absence de données démontrant les bénéfices d'un DM à risque élevé pour une nouvelle indication est habituellement le motif invoqué pour refuser son admissibilité au remboursement public ou privé (Chambers et Bowens 2013).

LA SITUATION AU NIVEAU DES PROCESSUS ET DES PRATIQUES DE RÉGLEMENTATION NATIONALE

Historique

Le Canada et les États-Unis peuvent être présentés comme des pionniers dans la mise en place de processus rigoureux de réglementation pour les DM (1975 pour le Canada et 1976 pour les États-Unis); nous aurions pu limiter notre examen à ces deux pays. Toutefois, nous avons étendu notre analyse des processus nationaux de réglementation des DM aux cinq États membres du Global Harmonization Task Force (GHTF): le Canada, les États-Unis, l'Union Européenne, le Japon et l'Australie. Notre examen avait pour fins de bien saisir les exigences particulières de ces processus, en quoi ils peuvent se distinguer entre eux, mais aussi afin d'isoler certains problèmes particuliers des pratiques associées à ces processus ; le but visait à suggérer des moyens pour éliminer, sinon mieux gérer ces problèmes et donc réduire les incertitudes spécifiques aux DM à risque élevé. Cet examen, et l'analyse que nous en avons dressée, fait l'objet d'un article qui a été soumis au *Health Law Journal* (chapitre 3). Comparativement au secteur du médicament, l'historique des processus réglementaires pour les DM est relativement jeune. On retrouvera au Tableau 6 (page 74) un tableau qui présente un sommaire des processus nationaux que nous avons examinés.

Ce sont les recommandations du Rapport de Marc Lalonde (*Nouvelle Perspective de la Santé des Canadiens*), rendu public en 1974, qui ont amené Santé Canada à mettre en place un premier programme pour la gestion des DM. Ce rapport insistait sur le rôle de Santé Canada, qui dispose de tous les pouvoirs réglementaires que lui confère l'administration fédérale pour contrôler les produits destinés aux soins de santé (Lalonde 1974). La volonté de Santé Canada était de mettre en place un système permanent et structuré de surveillance et d'alerte afin de définir des normes et des lignes directrices pour réglementer l'utilisation et la mise en marché des différents produits de santé. Cette volonté s'est traduite, en 1975, par le *Règlement sur les instrument médicaux* (Justice Canada 2014) pour exiger des manufacturiers et des distributeurs qu'ils fournissent une description qui soit la plus précise possible portant sur la nature et les bénéfices escomptés d'un DM, l'information nécessaire quant à ses caractéristiques, son fonctionnement, les données issues d'essais clinique quant à son efficacité et ses risques pour les utilisateurs. Il s'agissait de contraindre les manufacturiers à démontrer l'efficacité d'un

DM avant d'homologuer ce dispositif, c'est-à-dire, approuver sa mise en marché sur le territoire canadien. Cette exigence obligeait les manufacturiers à soumettre à Santé Canada non seulement toutes les données provenant des études cliniques réalisées pour tester l'efficacité du produit, mais aussi les protocoles de recherche associés à ces études (Finlay et al 1994).

En 1976, les États-Unis se dotent aussi d'un Règlement apparenté à celui du Canada (FDA 1976 ; FDA 1997); mais ils prennent l'initiative de déterminer dans le Règlement une classification pour les DM, classification basée sur la nature des risques associés à leur utilisation et leur mode de fonctionnement. Au Canada, ce n'est qu'en 1998 que l'on introduira des amendements majeurs dans les *Règlements sur les instruments médicaux* (Justice Canada 2014), notamment pour imposer un système de classification basé sur le risque que pose l'usage de chaque DM. Ces amendements visent plus particulièrement à introduire 1) dans la Loi canadienne sur les aliments et drogues une définition de ce qui peut constituer un DM et, 2) un système de classification des DM basé selon une approche d'évaluation des risques (*risk assessment*) et de gestion des risques (*risk management*). Ces changements dans les Règlements concernent aussi directement les manufacturiers qui, dorénavant, devront déposer une demande de licence avant de pouvoir vendre leurs produits sur le territoire canadien. Il s'agit là d'une caractéristique particulière des processus de réglementation des DM qui ne s'étend pas aux médicaments, quoi que l'on puisse probablement comparer les médicaments à usage contrôlé aux DM à risque élevé. Quant aux autres pays membres du GHTF (l'Australie, le Japon, l'Union Européenne), il faudra attendre les années 1990 avant qu'ils ne mettent en place une réglementation spécifique au secteur des DM, adoptant cependant de facto un système de classification, apparenté à celui du Canada, mais différent des États-Unis. Le Tableau 7 (page 76) présente un aperçu des modes de classification établis pour chacun des états concernés. Mais, dans l'ensemble, les critères retenus pour déterminer une classification reposent sur les prémisses suivantes :

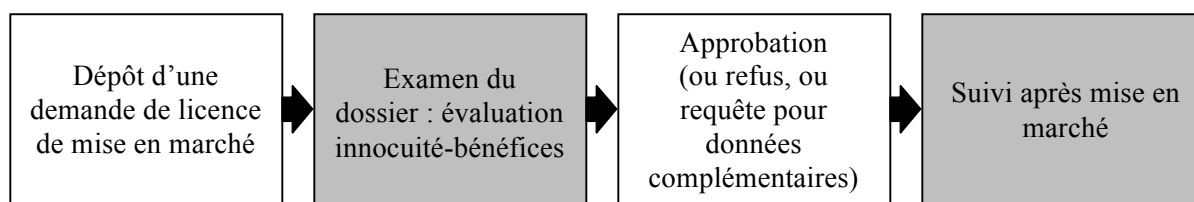
- la durée d'utilisation du dispositif;
- le caractère invasif ou non du dispositif;
- l'utilisation éventuelle du dispositif comportant des actes chirurgicaux;

- le caractère actif ou non du dispositif;
- la partie vitale ou non du corps concernée par le dispositif (ex. : systèmes circulatoires et nerveux centraux).

Le processus d'évaluation pour une approbation (homologation) de mise en marché

Parmi les nombreuses étapes des processus nationaux de réglementation (Figure 1), c'est-à-dire, depuis la conception d'un DM jusqu'à son approbation et sa mise en marché, les pratiques relatives à deux étapes retiennent notre attention plus particulièrement pour ce qui concerne les DM. Ce sont celles qui concernent l'évaluation aux fins d'approuver ou non un nouveau DM et celles qui concernent le suivi après mise en marché après approbation (indiquées dans le cadre gris de la figure 1).

Figure 1 : Schéma sommaire du processus d'approbation et mise en marché d'un DM



L'évaluation de l'ensemble des données fournies aux autorités réglementaires, et ce pour chacun des territoires (pays) où un manufacturier veut commercialiser un DM, repose sur un examen des aspects techniques de la technologie et des données cliniques concernant son innocuité et son efficacité pour l'indication (*label*) revendiquée (la nature du désordre ou du handicap à traiter). Il n'existe pour le moment aucun organisme international centralisé ou encore un automatisme pour assurer qu'un dossier d'une demande de mise en marché auprès d'une instance nationale, comme par exemple le Canada, soit « élargi » ailleurs dans le monde¹¹. Il s'agit ici d'un exercice qui peut se révéler relativement complexe et coûteux pour un manufacturier au niveau de l'examen de la demande et auquel il faut ajouter les frais relatifs à la réalisation des essais cliniques. L'ensemble de la documentation qui doit être soumise aux autorités nationales réglementaires doit comprendre : une description complète

¹¹ Pour les États membres de la l'Union Européenne (UE), les manufacturiers peuvent désigner un des 80 « corps notifiés » (*notified bodies*) pour examiner une demande d'autorisation de mise en marché d'un DM. L'émission d'un avis de conformité par un « corps notifié » est applicable pour l'ensemble des États de l'UE.

du DM visé; ses caractéristiques particulières; son mode de fabrication; une copie du brevet décrivant le DM (pour établir les droits de propriété intellectuelle des manufacturiers); les résultats issus des premiers essais cliniques démontrant l'innocuité du DM et ses effets thérapeutiques; la durée d'utilisation du DM; son caractère invasif ou non; son utilisation clinique (*label*); les risques observés; les modes de gestion de ces risques; les indications et contre-indications cliniques recommandées.

L'analyse des données est essentiellement réalisée en fonction d'un rapport risques-bénéfices, à savoir que pour être approuvé, un DM doit démontrer que les bénéfices escomptés et démontrés pour les patients justifient les risques d'utilisation du DM concerné. Le tableau 2 ci-dessous présente les lignes directrices qui, dans la plupart des systèmes nationaux des pays développés, guident le processus d'examen au niveau des autorités réglementaires (ex.: Santé Canada, FDA). Ces lignes directrices sont proposées par la *Technology Assessment Task Force Society of Critical Care Medicine* (Jastremski et al 1995).

Tableau 2: Critères d'évaluation visant une autorisation de mise en marché

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1) What is the basic science underlying the technology?2) What are the indications for its use claimed by the manufacturers?3) What are the common secondary indications claimed by frequent users? In each site of use?4) Does the technology provide the basic function claimed by the manufacturer? By the frequent user? What are the efficacy data available to support its use?5) Are there any appropriate impact data available to support its use?6) What are the direct/indirect costs of using the technology?7) Should there be any special user requirements for the safe and effective use of this technology?8) What is the current status of this technology and why is it not yet in widespread use?9) What additional research is necessary before the role, if any, of this technology in clinical practice can be determined? |
|---|

Source: Byrick 1996

Tout comme pour le médicament, les agences réglementaires ne tiennent pas compte des coûts potentiels des DM qui sont soumis à leur évaluation pour fins de mise en marché. On estime qu'il s'agit plutôt là d'une responsabilité qui relève des assureurs privés, des organismes qui assument les coûts des soins de santé dans les systèmes publics, des agences d'évaluation des technologies de santé (ÉTS), voire des institutions hospitalières qui, en dernière instance, sont responsable de faire des choix en fonction d'un examen coûts-efficacité. Bien entendu, pour

les DM à risque modéré (ex.: systèmes de stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr)) et ceux à risque élevé (ex.: la SCP), les exigences de conformité sont plus particulièrement rigoureuses pour les manufacturiers, particulièrement eu égard aux risques accrus liés à leur utilisation, aux normes de contrôle applicables à la qualité des produits (et des matériaux) et la qualité de fabrication.

Comparativement au secteur du médicament où les délais observés depuis le dépôt d'une requête de mise en marché et l'approbation peuvent être de plusieurs années (un peu partout dans le monde), au Canada le délai pour le traitement des dossiers qui concernent les DM peut fréquemment varier entre 2 mois (pour les DM à faible risque) et 8 mois (pour les DM à risque élevé) (Emergo Group 2014). Aux États-Unis, le délai peut varier entre un mois pour les DM à faible risque, 6 mois pour les DM à risque modéré ou à risque élevé qui sont exemptés en vertu du processus d'examen accéléré 510(k), et souvent plus de 30 mois pour les DM qui sont soumis aux exigences plus sévères du procédé de *Premarket Approval Application* (PMA).¹² (Emergo Group 2013). Bien que ces délais apparaissent courts pour les DM à risque élevé, les manufacturiers déplorent que ces délais soient encore trop longs par rapport aux délais observés pour la l'Union Européenne (UE). Le *Boston Consulting Group* publiait en 2012 les résultats d'une étude comparant les délais d'examen encourus pour un dossier soumis à la FDA et le même soumis à un « corps notifié » de la CE : l'écart moyen pouvait varier de plusieurs mois de plus pour les dossiers soumis à la FDA (jusqu'à plusieurs années parfois). Au point que, signalent les auteurs du rapport, les manufacturiers déposent d'abord une demande auprès de la CE avant de procéder auprès de la FDA, parce que ces écarts peuvent générer des impacts financiers importants pour les petites entreprises, lesquelles constituent la plus grande partie de l'industrie des DM (Boston Consulting Group 2012). Ces délais ont aussi pour effets de retarder l'entrée sur le marché de technologies à première vue considérées comme bénéfiques pour les patients. Ces écarts entre les pays peuvent s'expliquer en bonne partie parce que les avis de conformité sont émis si un manufacturier peut démontrer d'abord

¹² On retrouvera au Tableau 8, page 82, une description de ces deux processus.

l'innocuité du DM pour l'usage revendiqué; les preuves d'efficacité sont déterminées après la mise en marché du produit (Berkrot 2013).¹³

Examen des données cliniques : analyse risques-bénéfices

Parmi les différentes données rattachées à l'ensemble des informations qui doivent être portées à l'attention des autorités réglementaires, ce sont les résultats des premiers essais cliniques réalisés pour valider l'innocuité et l'efficacité des DM à risque élevé qui ont soulevé notre intérêt. Dans un premier temps, nous nous sommes demandés si le processus de collecte de ces données était calqué sur le modèle des essais exigés pour l'industrie pharmaceutique où il existe trois phases d'essais cliniques préalables à une mise en marché, et une quatrième phase touchant des études après mise en marché impliquant des centaines, voire des milliers de sujets de recherche participant à des essais précliniques, randomisés ou en double aveugle (Ross et al 2008). Or, notre analyse de la littérature montre une réalité différente pour ce qui concerne les DM.

D'abord, les sujets de recherche qui consentent à participer aux premiers essais cliniques d'un DM à risque élevé sont essentiellement des patients et les différentes phases d'essais cliniques ne correspondent pas au standard reconnu pour les médicaments. Le Tableau 17, de la page 156, dresse un aperçu des différences entre l'industrie des DM et celle du médicament dans la poursuite des essais cliniques préalablement à une mise en marché. Comme pour le médicament, ces essais doivent satisfaire aux exigences requises en matière de bonnes pratiques cliniques. Néanmoins, ces essais traduisent une réalité spécifique au secteur des DM, à savoir que les résultats des premiers essais cliniques menés pour vérifier l'innocuité et l'efficacité d'un DM pour une indication et soumis à l'attention des autorités réglementaires:

- portent sur un petit nombre de patients (souvent moins de 100) sélectionnés de manière très rigoureuse;
- sont menés sur une brève période de temps (souvent moins de six mois);

¹³ Les amendements majeurs intervenus à l'automne 2013 au processus réglementaire imposé par la Commission Européenne (CE) pour renforcer les exigences préalables à l'approbation de mise en marché d'un DM à risque élevé sont cependant susceptibles d'allonger la période de traitement des dossiers, pour rejoindre les délais observés pour la FDA.

- ne sont pas assujettis aux quatre phases exigées pour les médicaments;
- sont fréquemment non randomisés ou difficilement « randomisables »;
- peuvent parfois difficilement comporter l'utilisation de placebo ou être réalisés en double aveugle;
- peuvent impliquer la réalisation de chirurgies simulées;
- peuvent ne pas être précédés d'essais *in vivo* chez des animaux, faute de modèle animal adéquat.

Cela ne signifie cependant pas que ces études cliniques soient réalisées avec moins de rigueur scientifique; mais, il reste possible que plusieurs des effets secondaires d'un nouveau DM ne soient pas constatés durant les essais parce qu'ils peuvent survenir à long terme, ou lorsque l'utilisation est élargie à un plus grand nombre de patients. Toutefois – et c'est probablement aussi le cas pour l'industrie pharmaceutique – les manufacturiers peuvent décider de retenir les résultats de certains essais cliniques, et que l'approbation de certaines technologies échappent à l'obligation des essais précliniques en raison du caractère particulier de certains processus réglementaires pour les DM. C'est entre autres le cas du processus d'examen accéléré 510(k), aux États-Unis. Au chapitre 3 (page 78) nous traitons le caractère spécial de ce processus, unique au secteur des DM, pour des produits qui ont lieu à des rappels importants, au point que des représentants de la communauté médicale américaine ont demandé qu'il soit aboli (Institute of Medicine 2011).

Par conséquent, il est possible que les données cliniques qui, pourtant, servent à justifier l'approbation d'une technologie médicale manquent de robustesse. Ceci est d'autant plus important que pour les DM à risque élevé, il est fréquent qu'il n'y ait pas de comparateur (*analog*) pour comparer son innocuité lors des premiers essais cliniques (Campbell 2007). Comme pour le secteur du médicament, souvent les femmes, les enfants et certaines minorités visibles sont peu sollicités pour participer à des essais cliniques (Kramer et al 2010); en effet, les hommes sont souvent surreprésentés dans les essais cliniques portant sur un DM à risque élevé (Dhruva et Redberg 2012). Bien plus, en Europe, jusqu'à tout récemment, un manufacturier n'était pas tenu de prouver l'efficacité clinique d'un DM – même d'un DM à

risque élevé –, « mais seulement qu’il répond aux critères de performance technique, c’est-à-dire qu’il fonctionne comme indiqué sur la notice de fabrication » (Stordeur et al 2013, 107).¹⁴ Bref, on doit accepter qu’il existe des limites quant à la qualité des premiers résultats soumis aux autorités réglementaires et que ces limites interpellent des principes éthiques importants, comme la bienfaisance et la non-malfaisance, la justice et l’autonomie des patients et des professionnels de la santé lorsque l’usage d’un DM à risque élevé devient nécessaire.

DISCUSSION AUTOUR DES ESSAIS CLINIQUES : ENJEUX ÉTHIQUES

Chaque DM est unique en soi; chacun porte son lot de défis pour l’industrie dans la réalisation des essais cliniques et pour les autorités réglementaires au moment d’évaluer les résultats de ces essais. Il n’existe pas de critères spécifiques quant au nombre de patients, la durée des essais, voire le cadre de réalisation (*design*) des essais (Kramer et al 2010). À la limite, la frontière est mince entre activités de recherche et pratiques cliniques lorsque les patients sont les sujets de recherche retenus dans le cadre d’une étude. Les essais cliniques sont habituellement constitués de petites cohortes de patients dont la sélection est sévèrement contrôlée et d’une durée de moins de six mois. Par exemple, en 2012, Santé Canada a approuvé l’utilisation de la SCP pour traiter l’épilepsie à partir d’essais cliniques réalisés aux États-Unis chez 110 patients, menés au sein de 17 centres de recherche répartis à travers le pays et ce durant une période de trois mois (Parmar 2012).

Les endoprothèses intracrâniennes auto-extensibles Wingspan ont obtenu une autorisation de mise en marché en Europe suite à des essais sur 45 patients impliquant 12 centres de recherche internationaux; cependant, six ans après leur mise en marché et après que des milliers de patients à travers le monde les aient reçues, l’Union Européenne a suspendu la vente de ce DM a cause d’un taux anormalement élevé d’accidents vasculaires ischémiques (mortels et non-mortels) (Stordeur et al 2013). Ce dispositif avait aussi été approuvé par la FDA en août 2005

¹⁴ À l’automne 2013, la Commission de la Santé Publique du Parlement Européen entérinait des amendements aux Directives régissant l’approbation et la mise en marché des DM pour renforcer les exigences relatives à leur mise en marché sur le territoire européen, notamment par un examen plus rigoureux des tests d’innocuité et un accès public aux données cliniques. Lorsque le Parlement Européen aura définitivement ratifié ces amendements au cours de 2014, ces nouvelles dispositions deviendront obligatoires en 2017 pour les DM (et en 2019 pour les DM de diagnostic *in vitro*).

en vertu du statut de « *humanitarian device exemption* ». Mais, en août 2012, la FDA annonçait qu'elle imposait des restrictions sur l'utilisation de ce dispositif en invitant les professionnels de la santé à une sélection plus rigoureuse des patients parce que les données démontrant le rapport risques-bénéfices des résultats soumis en 2004-2005 (en vue de l'approbation du dispositif) n'étaient pas supportés par ceux d'une étude randomisée après mise en marché impliquant 451 patients (Chimowitz et al 2011).

Il n'est donc pas surprenant que des chercheurs questionnent la validité des résultats soumis par les manufacturiers aux autorités réglementaires invoquant pour motif qu'il est difficile d'identifier bon nombre de risques associés à l'usage d'un DM à risque élevé lorsque son approbation est fondée sur des données issues d'essais réalisés sur une brève période de temps et comportant un petit nombre de patients (Cohen 2011). Il n'est peut-être pas surprenant non plus de constater le grand nombre des rappels intervenus au cours des dernières années. Un rapport de la FDA signale une augmentation de 97% des rappels survenus entre 2003 et 2012 (FDA non daté).

Les défis concernant les essais cliniques avant mise en marché

Aux États-Unis, à tort ou à raison, on impute cette situation à l'une des caractéristiques particulières de la réglementation – qui n'a pas son équivalent pour ce qui concerne le médicament –, à savoir le processus accéléré d'examen 510(k)¹⁵ pour échapper aux exigences beaucoup plus rigoureuses liées au processus de *Premarket Approval Application* (PMA). Pour ce faire, les manufacturiers doivent démontrer que leurs produits sont sensiblement équivalents ou similaires à d'autres DM approuvés sur le marché américain (Johnson 2012). À l'origine, ce programme avait été conçu plus spécialement pour les DM à risque modéré; mais, on observe un nombre accru de recours à ce processus pour des dispositifs à risque élevé – ce qui permet aux fabricants de se dispenser de l'obligation de procéder à des essais cliniques avant mise en marché. Comme nous le mentionnons au chapitre 3, les coûts du processus 510(k) sont nettement plus faibles par rapport à ceux du système de PMA. Une étude publiée en 2011 révèle que parmi les 113 DM rappelés entre 2005 et 2009, 71% avaient été traités en

¹⁵ On trouvera à la page 82 (Tableau 8) un sommaire de ce programme d'examen spécial du processus américain.

vertu du programme 510(k); parmi les 35 dispositifs cardiovasculaires rappelés pendant cette période, près des deux tiers avaient été approuvés conformément au programme 510(k) (Zuckerman et al 2011). Comme le signalent les auteurs de cette étude, « most medical devices recalled for life threatening or very serious hazards were originally cleared for market using the less stringent 510(k) process or were considered so low risk that they were exempt from review (78%) » (Zuckerman et al 2011, E4). Malgré les exigences du PMA, les résultats d'une autre étude publiée en 2009 révèlent que pour 78 dispositifs cardiovasculaires soumis aux exigences du PMA, 65% ont été approuvés sur la base d'une seule étude clinique (Dhruva et al 2009).

Ici même au Canada, des exemples montrent que les autorités réglementaires ont approuvé un DM à risque élevé avant même qu'aient été menés des essais cliniques pour valider son efficacité sur des sujets humains. En 2006, Santé Canada a approuvé un nouvel implant pour combattre l'incontinence urinaire chez les femmes à partir des données provenant d'essais en laboratoire et d'essais *in vivo* sur des animaux avant que des études cliniques soient menées pour démontrer l'innocuité et l'efficacité de l'implant (Ross et al 2008). Or, selon Freeman et collègues (1999), Popp et collègues (2006) et Schuh (2008), la valeur d'un modèle animal est limitée puisque le pronostic ne peut garantir que les résultats générés seront les mêmes que pour des sujets humains. Bref, au Canada, comme ailleurs, il semble que la décision d'approuver ou non un DM repose surtout sur les caractéristiques techniques (Alpert 2007; Stordeur et al 2013) et que les données fournies par les fabricants aux autorités réglementaires manquent de robustesse, voire ouvrent la porte à des biais possibles (Dhruva et al 2009).

Les essais randomisés représentent le modèle standard des premiers essais (précliniques) pour valider l'innocuité et l'efficacité d'un produit médical. Ces essais ont pour bénéfices de réduire les biais potentiels et produire des résultats valides et fiables. Mais, pour les DM à risque élevé, les essais randomisés – ou placebo ou en double aveugle – sont non seulement souvent difficiles, mais aussi non nécessairement pratiques ou justifiés en raison du faible nombre de patients recrutés (qui ne sont pas nécessairement représentatifs de la population de patients visés) et de la courte durée des essais cliniques. Également, dans le cas des DM à risque élevé comportant l'obligation d'une chirurgie (souvent invasive et complexe) sur des

patients en situation quasi « désespérée » auxquels il est difficile d’opposer des groupes contrôles, des défis éthiques majeurs doivent être pris en compte. « Randomization, although arguably always possible in theory, is sometimes deemed as impractical for various reasons, including enrolment rate, investigator participation, potential noncompliance, ethical unjustifiability, and so on » (Li et Yue 2008, 20). Une étude publiée en 2010 révèle que pour les 78 dispositifs cardiovasculaires approuvés entre 2000 et 2007, moins du tiers ont fait l’objet d’essais randomisés (McGaurant et al 2010). Lorsque l’usage d’un DM à risque élevé implique d’avoir recours à une chirurgie, la randomisation devient particulièrement problématique, d’abord parce qu’il faut tenir compte des habiletés techniques et de l’expérience du chirurgien (Gelijns et al 2009), mais aussi parce que la randomisation implique qu’il faille recourir à des chirurgies simulées (*sham surgeries*)¹⁶.

Les résultats d’une étude expressément menée pour déterminer les perspectives éthiques d’une chirurgie simulée impliquant une intervention de transfert génétique sur le cerveau de patients atteints de la maladie de Parkinson rapporte qu’une faible minorité des chercheurs cliniciens impliqués, soit moins de 22%, croyaient qu’il pourrait être justifié de réaliser une chirurgie invasive simulée (Kim et al, 2005). Or, la position des patients comme sujets de recherche mérite d’être prise en compte: « Considerations regarding the research subjects’ informed consent, therapeutic misconception, the integrity of the human body, and the assessment of risks and benefits argue against sham surgery for patients with PD » (Dekkers et Boer 2001, 151). Par contre, des conditions essentielles peuvent justifier des chirurgies simulées: la validité scientifique et clinique de l’étude, sa nécessité pour générer des données robustes et faire avancer les connaissances, la minimisation des risques pour les patients, le degré d’acceptabilité des risques pour les patients et le consentement éclairé des patients (Miller 2004). En 2007, Horng et Miller présentent des arguments à peu près identiques pour justifier une chirurgie simulée invasive: 1) le protocole de recherche vise à répondre à une question scientifique pertinente; 2) un groupe témoin (placébo) est indispensable parce qu’il n’existe

¹⁶ « Sham surgery is something like a placebo surgery: the patient is anaesthetized, the surgeon makes some incisions, and then the incisions are sewed up and the patient is restored to consciousness. Because all the evidence suggests that the patient really did have a surgery, he or she will believe that the surgery took place. » (<http://www.wisegeek.com/what-is-sham-surgery.htm>).

aucun autre traitement alternatif; 3) les risques pour les patients du groupe placebo sont faibles et acceptables; 4) chez les patients du groupe contrôle (placebo), l'absence de bénéfices directs est compensée par un accroissement des connaissances; 5) les participants sont informés de la supercherie (*deception*), et ils y consentent de manière expresse (Hornig et Miller 2007). En général, ceux qui justifient les chirurgies simulées avancent qu'il est indispensable de réaliser ce type d'expérience pour exclure toute possibilité que les bénéfices générés soient dus à l'effet placebo, ou découlent d'un biais des chercheurs responsables de l'étude, et parce que l'effet placebo ne peut pas être observé sur des animaux (Freeman et al 1999; Antal 2007; Miller 2004; Clark 2002).

ACCÈS AUX RÉSULTATS DE TOUS LES ESSAIS CLINIQUES

Il semble difficile d'atteindre un consensus sur la question des modalités propres aux essais cliniques menés pour valider l'innocuité et la performance d'un DM à risque élevé avant sa mise en marché. Mais plus problématique encore, on doit s'inquiéter du fait que, pour le moment encore, aucune règle n'oblige les manufacturiers à divulguer publiquement les résultats de tous les essais cliniques (ou après mise en marché) inscrits sur le registre américain, ClinicalTrials.gov. Une étude a été menée par Prayle et collègues (2012) pour savoir jusqu'à quel point avaient été rencontrées une nouvelle exigence imposée en 2007 en vertu du *Food and Drug Administration Amendments Act*, à savoir, le dépôt des résultats (ou au moins un sommaire) de toute étude menée aux États-Unis dans les douze mois de la fin de l'étude. Des 83 570 essais cliniques inscrits au registre entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2009, les auteurs ont constaté que 738 essais cliniques étaient soumis à cette obligation. Toutefois, seulement 163 de ces essais avaient effectivement donné lieu au dépôt d'un rapport sommaire. « Through studying the ClinicalTrials.gov database, which mandates the reporting of outcomes of completed but unpublished studies, we believe that an understanding of the extent of bias in the literature due to unpublished studies can be gained » (Prayle et al 2012, 3). Jones et collègues (2013) constatent, qu'en fait, il est relativement fréquent que des résultats ne soient pas publiés lorsque les essais sont commandités par l'industrie. Il s'agit d'un manquement important aux obligations éthiques des chercheurs à l'égard des sujets de recherche (et des patients) qui volontairement consentent à prendre des risques dans le cadre

d'un essai. Cette situation a aussi pour conséquence de priver les professionnels de santé et les décideurs publics d'un accès à des informations importantes quant aux bénéfices réels et aux risques potentiels découlant de l'usage d'un produit médical (Habibi et Lexchin 2014)

Il s'agit là d'une situation qui concerne tout autant l'industrie du médicament que celle des DM. D'une part, il s'agit de préserver la confiance du public (McGee et al 2012) et combler les lacunes au niveau des données probantes essentielles pour les organismes réglementaires (Boudard et al 2013; Feldman et al 2007), mais aussi pour le bénéfice des patients et des professionnels de la santé, y compris des décideurs publics (Prayle et al 2012). À partir de l'exemple du Tamiflu¹⁷, Doshi et collègues (2012) signalent qu'il faut rendre obligatoire la divulgation (publique) des résultats de tous les essais cliniques, notamment pour permettre un partage des données au sein de la communauté scientifique; « unfortunately, industry and regulators have historically treated clinical study reports as confidential documents, impeding additional scrutiny by independent researchers » (Doshi et al 2012, 2).

Il ne faut pas non plus négliger le fait que les manufacturiers vont surtout soumettre aux autorités réglementaires les résultats des essais qui appuient leurs revendications. Ils justifient ceux qu'ils retiennent au fait que cela pourrait compromettre leurs intérêts commerciaux et que ces données doivent être traitées comme des secrets industriels. En dépit des différentes lois d'accès à l'information dont beaucoup de pays se sont dotés¹⁸, les manufacturiers – tant de l'industrie pharmaceutique que de l'industrie des DM – peuvent s'opposer à toute divulgation

¹⁷ Fabriqué par la compagnie Roche, le Tamiflu ne serait pas le « remède miracle » contre l'influenza selon des chercheurs du Nordic Cochrane Center (UK) qui, pendant près de 3 ans, ont collaboré avec BMC pour obtenir de Roche les données complètes de toutes les études cliniques menées sur le Tamiflu. Ces chercheurs mettent en doute les résultats transmis aux autorités réglementaires au motif que les essais précliniques visaient surtout à tester le médicament pour la grippe saisonnière banale, et qu'en outre le Tamiflu ne réduirait les symptômes que durant une période de 24 heures (Godlee 2012).

¹⁸ Il est possible d'avoir accès aux données fournies aux autorités réglementaires. Aux États-Unis, il faut déposer une requête conformément aux dispositions du *Freedom of Information Act* (5 U.S.C. §552); au Canada, la requête doit être déposée en invoquant les dispositions de la Loi canadienne d'Accès à l'Information (L.R.C. (1985), ch A-1). Mais, il semble que les autorités réglementaires demeurent réticentes à soumettre les documents « confidentiels » dans les délais prescrits par la Loi, du moins pour ce qui concerne le Canada: « Requests for information under the Access to Information Act are to receive a response within 30 days. However, months, if not years, can lapse before information is actually disclosed » (Herder 2012, 197).

publique des résultats des essais cliniques qu'ils commanditent. Entre autres arguments invoqués par les manufacturiers pour justifier leur position, ils revendiquent le droit à la confidentialité des patients, la protection concédée pour les secrets commerciaux, y compris, selon Doshi et collègues, des préoccupations « over adversaries' malicious 'cherry picking' over large datasets » (Doshi et al 2012, 5). Selon ces derniers, des arguments éthiques plaident en faveur d'une divulgation des résultats liés à tous les essais cliniques menés pour valider la sécurité et la performance d'une technologie médicale: c'est le public (et les patients) qui défraient les coûts de ces technologies et, par conséquent, il faut que le public ait accès à toute l'information disponible. La protection des intérêts commerciaux des manufacturiers ne peut en aucun cas justifier qu'on retienne des résultats qui peuvent mettre en danger la sécurité des patients et la confiance du public à l'égard de l'industrie et des autorités réglementaires (Kesselheim et Mello 2007). Même pour les résultats qui ne seraient pas pris en compte au moment d'une demande d'approbation de mise en marché, ils pourraient constituer des données de premier plan, d'une part pour la poursuite des études clinique après mise en marché et, d'autre part, pour ajouter aux différentes données essentielles aux agences d'ÉTS. Ces dernières n'ont souvent d'autre recours que de contacter directement les manufacturiers, avec plus ou moins de succès, pour obtenir des informations concernant des données non publiées (Kreis et al 2014).

Les défis autour des essais cliniques confirment l'importance des études après mise en marché et la divulgation publique des résultats qui en découlent. Ces études comptent parmi d'autres stratégies des processus réglementaires dont nous traitons au chapitre 3, entre autres eu égard à la déclaration des effets secondaires dans des registres nationaux et la traçabilité des DM. L'intérêt des études après mise en marché pour les DM, qui correspondent aux essais de Phase IV pour les médicaments, tient au fait qu'elles constituent un mécanisme important pour valider la performance d'un DM et faire ressortir les effets secondaires générés pour les patients, et aussi ses effets sur les systèmes de santé. Selon Hill (2012), les études après mise en marché constituent une obligation morale fondée sur les principes de bienfaisance et de non-malfaisance pour accroître les connaissances scientifiques visant à garantir l'innocuité et la performance (*effectiveness*) à partir de données provenant d'un usage élargi d'un produit de

santé. Aux chapitres 3 et 5, nous traitons largement des motifs pour intensifier la réalisation d'études après mise en marché pour les DM à risque élevé.

IDENTIFICATION DES ENJEUX SOCIO-ETHIQUES : PRATIQUES AU NIVEAU DES AGENCES D'ÉTS

Nous avons tenté de dresser un tableau qui reflète le plus près possible la réalité des processus de réglementation en cours au moment de la rédaction de la présente thèse; c'est un exercice qui nous a confronté à des vérifications constantes au niveau des organismes réglementaires compte tenu des changements, parfois importants, survenus au cours des dernières années. À partir de notre examen des processus réglementaires, nous constatons le rôle important des agences d'ÉTS comme intervenantes de premier plan pour émettre à l'intention des décideurs publics et des directions des centres hospitaliers des recommandations qui peuvent avoir des impacts dans la gestion des système de santé quant à l'admissibilité (au remboursement) d'une technologie médicale. Nous l'avons mentionné : les organismes nationaux de réglementation n'ont pas pour mandat d'examiner les enjeux socio-éthiques des technologies de santé soumises à leur évaluation en vue d'une approbation de mise en marché. Cette démarche relève des agences d'ÉTS qui jouent ainsi un rôle majeur associé au processus global de réglementation. Elles ont pour mandat spécifique de réaliser des analyses souvent exhaustives des technologies de santé, lesquelles sont fondées sur un examen approfondi du rapport coûts-bénéfices de l'usage d'une technologie de santé, ses effets pour les patients et sur le système de santé.

Au niveau de l'ÉTS, un exercice d'évaluation vise à vérifier, documenter et valider les différents impacts découlant de l'utilisation et la diffusion d'une technologie dans le système de santé pour ensuite proposer les mesures nécessaires pour appuyer ou restreindre les conditions d'une utilisation élargie à un plus grand nombre de patients. Ces analyses s'appuient sur :

- les aspects techniques de la technologie;
- les aspects économiques et organisationnels sur le système de santé;
- les bénéfices de la technologie pour les groupes de patients visés;

- les critères potentiels d’admissibilité/d’exclusion pour certains patients ou groupes de patients;
- les aspects socio-éthiques spécifiques à l’usage (ou des contraintes d’usage) de la technologie (Spagnolo et al 2011).

D’abord, il nous apparaît important de situer le rôle des agences d’ÉTS, comme par exemple l’Institut National d’Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS). L’INESSS a pour mission de promouvoir l’excellence clinique et l’utilisation efficace des ressources en santé et dans le secteur des services sociaux. Entre autres fonctions, l’INESSS évalue les avantages cliniques et les coûts de certaines technologies spécifiques (y compris des médicaments) et produit des rapports comportant des recommandations quant à leur adoption, leur utilisation ou leur couverture par le régime public (ex. : l’évaluation des données probantes sur les dispositifs d’assistance ventriculaire gauche HeartMate II® et HeartWare® pour le traitement de l’insuffisance cardiaque chronique terminale). L’Institut a aussi pour rôle d’élaborer des guides de pratique clinique sur des sujets particuliers (ex. : l’utilisation des pompes intrathécales dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse).¹⁹

Notre intérêt pour le rôle des agences d’ÉTS concerne plus particulièrement leur intervention dans l’examen des enjeux socio-éthiques propres aux technologies de santé introduites dans les systèmes de santé²⁰. Il est possible que cet examen constitue un défi majeur pour les spécialistes en ÉTS mais, comme le souligne Hofmann (2008), il faut éviter de sous-estimer la

¹⁹ Des centres hospitaliers se sont aussi dotés d’une unité d’ÉTS. C’est le cas du Centre Universitaire de Santé McGill (CUSM). Cette unité a pour mandat de conseiller les gestionnaires du CUSM en procédant à l’évaluation des technologies de santé que le CUSM pourrait acquérir, et en émettant des recommandations sur la base de cette évaluation.

²⁰ Il existe aussi qu Québec la Commission de l’Éthique en Science et Technologie du Québec (CÉST) qui a pour mission fondamentale d’examiner de manière plus globale les questions éthiques soulevées par les avancées de la science et de la technologie « pour lesquelles il n’existe pas encore de réponse dans la pratique éthique ou dans le droit » (CÉST 2013). La Commission peut, notamment, organiser des consultations publiques au terme desquelles elle émet des avis, des rapports ou des études qui sont soumis aux acteurs concernés. Parmi les différents avis de la Commission rendus publics au cours des dernières années, il faut mentionner ceux qui portent sur *les médicaments psychotropes et leurs usages élargis* (CÉST 2009), *les nouvelles technologies de surveillance et de contrôle à des fins de sécurité* (CÉST 2008) et *la procréation assistée* (CÉST 2009). Il n’entre pas dans le mandat de la Commission d’examiner une technologie spécifique, un exercice qui relève d’une agence d’ÉTS telle que l’INESSS; notre analyse sera donc restreinte à ces dernières

valeur de ces enjeux. Une évaluation fondée essentiellement sur une analyse coûts-bénéfices ne permet pas de faire émerger automatiquement les impacts socio-éthiques; ceux-ci doivent être examinés en même temps que les aspects économiques et les bénéfices cliniques constatés. Or, notre analyse révèle que trop souvent les questions relatives aux enjeux socio-éthiques sont souvent peu traitées (voir chapitre 4). Pourtant, compte tenu de leur rôle et de leur influence auprès des décideurs publics, on devrait s'attendre à ce que l'on estime davantage la valeur des enjeux socio-éthiques inhérents aux technologies de santé (Hofmann 2008), au même titre que l'analyse des impacts cliniques et économiques.

En 2010, Husereau et collègues publient les résultats d'une étude pour déterminer le poids accordé pour examiner chacun des onze critères de priorité privilégiés dans l'étude de Noorani et collègues (2007) lors d'un exercice d'ÉTS: celui qui porte sur l'examen des enjeux socio-éthiques occupe le 11^e rang; « The survey revealed that most agencies use costs and health benefits when prioritizing » (Noorani et al 2007, 314). Des outils méthodologiques ont été développés en collaboration avec des organisations internationales, telles que l'European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) (Lampe et Mäkelä 2007) et l'International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) (Hofmann 2005) pour guider les agences d'ÉTS dans l'examen des enjeux socio-éthiques. Cependant, il semble qu'ils soient encore mal maîtrisés par les spécialistes du domaine. Mais peut-être aussi faute de temps pour y répondre, compte tenu des délais souvent restreints avec lesquels les agences d'ÉTS doivent composer pour réaliser chacun des mandats qu'on leur confie, leurs rapports ne peuvent souvent que survoler – parfois sommairement – les enjeux les plus évidents pour tout ce qui concerne les DM à risque élevé (ex. : consentement, critères de sélection).

Si les méthodes traditionnelles d'évaluation économique et d'efficacité clinique pouvaient suffire pour cerner la nature des enjeux socio-éthiques qu'il convient d'examiner, tels que l'équité (Gallo 2004), elles permettent cependant mal d'apprécier d'autres principes fondamentaux, comme l'autonomie, la bienfaisance ou la justice. On retrouve au Tableau 3 un sommaire de différentes méthodologies qui ont été proposées, depuis une dizaine d'années,

pour faciliter le travail des experts d'ÉTS quant à la manière de déterminer la nature des différents enjeux socio-éthiques et légaux.

Tableau 3: Modèles et méthodologies proposées dans la littérature pour examiner les enjeux éthiques des technologies de santé

Heitman (1998)	<p>Enjeux relatifs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aux concepts: santé vs maladie, incapacité, risques et bénéfices guérison vs traitement, population de patients, expertise professionnelle • au diagnostique technologique: impératifs et limites, discrimination, • à la prévention et le traitement: performance clinique • à la recherche: avancement de la science, limites et bénéfices des essais cliniques, minorités • à l'allocation des ressources: critères de sélection des patients, impacts économiques
Hofmann (2005)	<p>Liste exhaustive de 33 questions (considérations morales en lien avec l'évaluation d'une technologie de santé) autour des thèmes suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> • conséquences associées à l'utilisation d'une technologie pour les patients et les professionnels de la santé • défis pour les patients (autonomie, intégrité physique) • conflits sociaux/culturels/religieux • intérêts des patients et des manufacturiers
Palm et Hansson (2006)	<p>Approche par grille portant sur 9 éléments porteurs d'enjeux socio-éthiques:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nature de l'information disponible/accessible • accessibilité de la technologie • impacts sociaux (comportements) • respect de la vie privée • viabilité/durabilité économique et sociale • impacts sur les valeurs collectives/personnelles • accessibilité/justice • dignité humaine/reproduction humaine • intégrité physique
Autti-Ramo et Mäkelä (2007)	<p>Grille d'analyse autour des thèmes suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> • conséquences (éthiques) de diffusion d'une technologie vs restrictions/refus de diffusion • des bénéfices et risques encourus pour les patients si diffusion vs. bénéfices et risques si restrictions ou refus sont privilégiés • de l'allocation des ressources vs l'accessibilité • le rapport coûts-bénéfices et sécurité • l'équité • l'autonomie des patients

Lühman et Raspe (2006) inspiré des travaux de Droste et Gerhardus (2003)	Cadre méthodologique autour d'ÉTS pragmatique visant à examiner <ul style="list-style-type: none"> • les tensions entre principes de l'éthique médicale (principisme) et valeurs fondamentales (culturelles ou sociales): dignité humaine, droits vs besoins, solidarité, performance clinique, acceptabilité sociale, perspectives des patients et leur entourage, des professionnels de la santé, des manufacturiers • les conséquences liées à l'utilisation ou des restrictions sur l'utilisation d'une technologie (dans la perspective du contexte culturel et social et du système de santé)
Petermann et Grünwald (2008)	Cadre d'analyse préconisant une « éthique appliquée » (pragmatique) consistant à examiner: <ul style="list-style-type: none"> • des concepts: santé vs maladie, traitement vs amélioration physique ou cognitive, allocation des ressources, justice et équité, acceptabilité sociale et morale de la technologie
Burls et al 2011 ²¹	À partir de la proposition de Hofmann pour soutenir une démarche réflexive, une série de 13 questions dont certaines visent à faire émerger les conséquences « morales » (<i>morally relevant consequences</i>) spécifiques à la technologie sous évaluation. Par exemple: <ul style="list-style-type: none"> • Est-ce que la valeur symbolique de la technologie a une portée morale? • Est-ce que des enjeux moraux sont cités dans les études primaires? • Est-ce que l'évaluation économique est basée sur un modèle éthique approprié? • Quelles sont les conséquences morales liées à l'usage et la diffusion de la technologie à travers une expertise d'ÉTS?

La méthodologie proposée par Burls et collègues (2011), qui sont rattachés à l'INESSS, nous est apparu particulièrement intéressante pour l'évaluation des DM à risque élevé. Nous avons examiné trois rapports émis par l'INESSS au cours des deux dernières années portant spécifiquement sur des DM à risque élevé, espérant que ces évaluations s'inspiraient de cette méthodologie. Nous observons qu'un de ces DM a fait l'objet d'un véritable effort pour examiner les enjeux éthiques à partir de la perspective des patients, de leurs désirs et de leurs attentes, de leur compréhension des effets de l'usage du DM concerné, de leur qualité de vie, leur responsabilisation dans la participation aux soins (Spaziano et al 2012). L'un des autres rapports se limite à définir une série de questions à prendre en compte pour établir la capacité des patients au consentement (Sas et al 2012). Ce bref examen est en lien avec d'autres études plus approfondies (DeJean et al 2009 ; Menon et Stafinski 2009 ; Garattini et al 2012) qui ont

²¹ La méthodologie proposée par Burls et collègues (2011) s'inscrit dans la foulée du modèle développé par l'European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) en 2008. Ce modèle comporte une série de questions: quinze pour traiter des enjeux éthiques, huit pour examiner les enjeux sociaux et onze autres pour l'examen des enjeux organisationnels.

démontré que l'analyse systématique et compréhensive des enjeux socio-éthique est loin d'être une pratique courante au sein des agences d'ÉTS, en particulier pour ce qui concerne l'évaluation des DM à risque élevé.

Les développements de la science ont permis et continueront de permettre la mise au point de DM, souvent complexes, sophistiqués et fréquemment dispendieux, surtout au niveau des dispositifs à risque élevé. Il faut enrichir le contenu des rapports des agences d'ÉTS pour tenir compte des enjeux socio-éthiques du DM sous évaluation pour aller au-delà d'une analyse des rapports coûts-bénéfices liés à son usage. Les incertitudes quant à son innocuité et sa performance (même après quelques années d'utilisation en pratique clinique courante) doivent interpeler les experts d'ÉTS. L'analyse doit se faire en tenant compte de la perspective des besoins des patients et des professionnels de la santé et du contexte qui entoure l'usage d'une technologie. Il faut pouvoir déterminer les conditions d'accessibilité ou de restriction qui soient éthiquement justifiables en examinant d'autres options potentielles. La principale finalité d'une ÉTS est l'aide à la décision, « un moyen d'introduire une gestion rationnelle des décisions publiques ou de fonder les décisions sur les connaissances objectives » (Blancquaert et al 2002, 23).

CHAPITRE 2: APPROCHE DE RECHERCHE

*A technology is not just an artefact or device,
but it is interwoven with its societal context.*
(Reuzel et al 2001, 109)

MISE EN SITUATION

Notre projet s'inscrit dans le cadre d'une recherche documentaire basée sur l'analyse critique des publications pertinentes concernant l'état des connaissances relatives aux règles, normes, lignes directrices, pratiques, bref des divers aspects associés à la réglementation des dispositifs médicaux (DM) et leur mode d'évaluation comme produits de santé. D'une part, notre démarche a permis de préciser les pratiques développées pour permettre aux décideurs publics 1) de prendre des décisions éclairées quant l'approbation d'un DM pour traiter un dysfonctionnement, un handicap, les symptômes d'une maladie et 2) assurer sa diffusion dans les systèmes de santé. D'autre part, nous voulions identifier les pratiques qui, dans ces processus, comportent des lacunes et des faiblesses qui sont porteuses d'enjeux socio-éthiques tant pour ce qui concerne l'évaluation de leur innocuité et de leur performance en vue d'une mise en marché, l'évaluation pour fins d'admissibilité au remboursement (public ou privé) et les impacts associés à leur utilisation et leur diffusion élargie dans les pratiques cliniques courantes. Les outils méthodologiques propres à l'analyse des politiques ont été particulièrement utiles pour réaliser cette analyse critique des processus, y compris des pratiques associées à l'évaluation des technologies de santé (ÉTS), dont le rôle auprès des décideurs publics vient prolonger celui des administrations nationales réglementaires.

Les autorisations de mise en marché d'un DM à risque élevé sont fondées sur des données issues d'essais cliniques supportés par les entreprises du secteur manufacturier. Les pratiques de suivi après mise en marché comportent à la fois des activités de recherche et des pratiques cliniques. Nous avons donc choisi d'aborder le projet comme une démarche pratique pour expliquer le caractère particulier de l'usage et la diffusion des DM à risque élevé dans les systèmes de santé, et les défis et impacts socio-éthiques, principalement à partir du cadre du principisme de Beauchamp et Childress (1979), mais en tenant compte de la 2^e édition de *l'Énoncé de Politique des Trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains*

(EPTC2) (Conseil de recherches en sciences humaines et al 2010) qui reconnaît le principisme comme une assise importante de l'éthique de la recherche au Canada.

L'usage de toute technologie médicale porte en soi son lot d'attentes et d'impacts: des risques et des bénéfices pour les patients en quête de soulagement, des attentes auprès des professionnels de la santé en quête des meilleurs moyens disponibles pour soulager leurs patients, des coûts qui interpellent les ressources disponibles et les limites budgétaires des systèmes de santé, les attentes de la population en générale pour avoir accès aux meilleurs soins de santé disponibles et à des technologies sécuritaires et performantes. Les avancées de la médecine moderne peuvent donc influencer les pratiques quant à un usage intensif des DM comme déterminants liés à l'amélioration des soins de santé en général, mais aussi pour soulager, améliorer la qualité de vie de patients plus particulièrement vulnérables et fragiles en raison de leur condition physique, et qui doivent avoir recours à des DM à risque élevé. Les objectifs de notre démarche visaient donc plus précisément à réaliser une analyse exhaustive des pratiques actuelles d'évaluation qui sont au cœur des processus d'autorisation de mise en marché et d'inscription dans les systèmes de santé de ce type de DM. Les objectifs poursuivis visaient à :

- 1) Reconnaître et expliquer les différentes étapes des processus de réglementation, et les pratiques qui y sont associées, pour autoriser la mise en marché des DM et leur diffusion dans les systèmes de santé;
- 2) Mettre en évidence et montrer les limites et les lacunes (potentielles) des processus actuels, les conséquences ou les effets des processus actuels, pour les patients et les systèmes de santé;
- 3) Déterminer et expliquer la nature des enjeux socio-éthiques qui sont au cœur des pratiques d'évaluation et de gestion des risques associés à l'usage (par les patients) et la diffusion (dans les systèmes de santé) des DM à risque élevé;
- 4) Proposer des moyens pour mieux encadrer les limites et les lacunes des processus actuels, et leurs conséquences au plan socio-éthique, et renforcer les pratiques de vigilance prévues dans les processus.

MÉTHODOLOGIE ADOPTÉE POUR LA RECENSION DE LA LITTÉRATURE²²

On retrouve dans la littérature un nombre important d'ouvrages et d'articles scientifiques qui ont examiné les défis éthiques associés au développement d'un médicament, son processus de réglementation et son usage élargi. Au moment où l'on a entrepris notre recherche, la communauté scientifique avait relativement peu examiné ces défis pour ce qui concerne spécifiquement les DM (à risque élevé). Au cours des trois dernières années surtout, et en raison de plusieurs rappels importants concernant des DM à risque élevé, de nombreux chercheurs et représentants de la communauté médicale, voire des agences réglementaires, ont fait part de leurs préoccupations en regard des processus d'évaluation menant à la mise en marché et le suivi après la mise en marché de ce type de DM (Institute of Medicine 2011; FDA 2012; Dhruva et Redberg 2012). Cet intérêt a permis d'enrichir notre recension des écrits en vue de comprendre, d'expliquer et de déterminer le caractère particulier des enjeux socio-éthiques liés au développement, la réglementation et la mise en marché de ces technologies.

Le corpus documentaire recueilli a été analysé suivant une approche inductive, c'est-à-dire qu'au fur et à mesure de sa cueillette il a fallu le classer et l'organiser suivant des thèmes précis, tels: *réglementation nationale (exigences générales et particulières), évaluation pour fins de mise en marché, suivi après mise en marché, évaluation au sens d'ETS, gestion des risques, essais cliniques (recherche et pratique clinique), principisme, problématiques associées à l'analyse risques-bénéfices et à l'analyse coûts-bénéfices, méthodologies et pratiques d'examen des enjeux socio-éthiques spécifiques aux DM à risque élevé, exemples de DM concernés*. Par la suite, il a fallu organiser ce classement en fonction des concepts définis un peu plus loin dans ce chapitre. Chacun des documents recueillis a été analysé en faisant ressortir les idées importantes et les argumentations défendues par les auteurs. Cela nous a permis de classifier l'information recueillie par thèmes et catégories, sur la base de deux concepts clefs, à savoir *l'évaluation des DM et la réglementation comme mode de gouvernance*. L'ensemble des documents indexés a permis de construire une base

²² Pour les fins de notre recension de littérature, on retrouvera à l'annexe 2 les différents mots clefs qui ont guidé notre recherche.

bibliographique importante pour laquelle nous avons fait appel au logiciel EndNote en vue de faciliter la gestion de l'ensemble de notre documentation.

Types de sources de données

Les documents recueillis et analysés proviennent des sources suivantes:

1. *L'information accessible sur les sites web des différents organismes nationaux réglementaires.* Cette information, de nature essentiellement gouvernementale, est accessible au grand public et concerne les exigences et les conditions spécifiques – à l'intention des manufacturiers principalement – au dépôt d'une demande de licence pour la mise en marché d'un nouveau DM;
2. *La littérature scientifique,* faite d'études publiées dans des revues avec comités de pairs, principalement à partir de PubMed, Google Scholar, Medline, et la Librairie Cochrane;
3. *La littérature grise,* faite d'études scientifiques qui ne sont pas publiées dans des revues scientifiques, comme les rapports produits par différentes associations médicales nationales (ex. : Institute of Medicine, Association canadienne médicale, American Medical Association), les organismes regroupant le secteur des manufacturiers de DM, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), l'UNESCO, des organismes de financement de la recherche tels que les Instituts de recherche en Santé du Canada (IRSC), le Global Harmonization Task Force (GHTF), l'International Network for International Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), des rapports des agences d'ÉTS;
4. *Des ouvrages spécialisés sur le thème spécifique des DM,* dont une liste apparaît à l'annexe 4;
5. *Des articles de presse* concernant des problématiques autour des DM;
6. *Des informations obtenues sur des « blogs »* concernant des activités particulières du secteur des DM (par exemple, Aptiv Solutions).

Autour de la réglementation

Notre première cueillette de documents nous a permis de recueillir, à partir des différents sites web des organismes²³ gouvernementaux responsables de l'évaluation et de l'approbation des DM, l'ensemble de la documentation spécifique aux exigences et conditions particulières concernant les processus de la réglementation des DM pour:

- le Canada : les sites web de Santé Canada et de la Direction des Produits Thérapeutiques (DPT);
- les États-Unis : la Food and Drug Administration (FDA);
- l'Australie : la Therapeutic Goods Administration (TGA);
- le Japon : la Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA);
- l'Union Européenne (UE) : l'information est disponible à partir du site de la Commission Européenne qui intervient comme responsable de la réglementation des DM pour l'ensemble des pays membres de l'Union Européenne.

Ces sites nous ont permis de recueillir des informations de premier plan sur les processus de réglementation, à savoir : les lois, les règlements, les lignes directrices, les normes de classification, les différentes procédures et normes de présentation d'un dossier de demande de mise en marché développées à l'intention des manufacturiers. Deux autres sites web ont été particulièrement utiles pour cueillir des informations relatives à la réglementation, soit celui du Global Harmonization Task Force et de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les documents recueillis auprès de ces deux organisations concernaient plus spécialement des recommandations pour harmoniser les pratiques des pays entre eux et aussi servir de lignes directrices pour les pays en processus de développement d'un cadre réglementaire pour les DM. Ces documents comportaient des informations souvent de nature normative. La cueillette des documents spécifiques à la réglementation a été effectuée tout au long de notre recherche en raison des changements rapides intervenus (au cours de 2012-2013 particulièrement) au sein de quelques systèmes nationaux pour proposer des modifications, solliciter et introduire des réformes au processus courant.

²³ Les principaux sites officiels consultés apparaissent à l'annexe 3.

L'ensemble des documents recueillis et analysés nous a permis de dresser un tableau exhaustif des différentes étapes, pratiques et exigences liées au processus de réglementation des DM. Un sommaire de ce tableau est présenté au chapitre 3 (page 74). L'information provenant des représentants des différentes organisations médicales – telles l'American Medical Association et l'Association médicale canadienne – nous a permis de constater des situations qui interpelaient les processus de réglementation pour les DM à risque élevé. Ces organisations dénonçaient, entre autres, certaines lacunes au niveau des pratiques des agences de réglementation concernant l'évaluation de DM à risque élevé, suggérant aux autorités réglementaires d'intervenir pour resserrer les exigences préalables aux autorisations de mise en marché (ex. : règle 510(k) de la FDA) et les pratiques de suivi (surveillance) après mise en marché.²⁴

Autour des pratiques d'ÉTS

Notre analyse des processus nationaux de réglementation nous a confrontés à une réalité: si l'approbation d'un DM est de juridiction nationale et fondée sur une analyse risques-bénéfices, l'évaluation (fondée sur une analyse coûts-bénéfices) visant notamment son admissibilité au remboursement est de juridiction régionale ou provinciale pour les systèmes publics de santé (y compris des programmes d'assurance publique comme Medicare et Medicaid pour les États-Unis), ou encore décidée par des entreprises d'assurances privées. Cet exercice, réalisé par des agences d'ÉTS, découle pour une grande part d'une demande des décideurs publics. Fréquemment, la littérature scientifique autour des processus de réglementation positionnait ces agences dans la continuité des processus de réglementation. Puisque les organismes nationaux réglementaires n'ont pas pour mandat d'examiner les coûts ou les enjeux socio-éthiques des DM pour lesquels une demande de mise en marché est sollicitée, les activités des agences d'ÉTS sont habituellement sollicitées pour examiner ces aspects des technologies de santé qu'elles évaluent. Nous avons donc réalisé une vaste recherche documentaire pour examiner le rôle de ces agences dans les systèmes de santé. Pour

²⁴ Certains des documents consultés concernent des situations ou pratiques des manufacturiers de DM qui préoccupent la communauté scientifique et qui sont souvent rapportées dans la presse, telles que : les ristournes aux professionnels de la santé, les conflits d'intérêt lorsque des chercheurs universitaires sont trop étroitement associés aux entreprises qui exploitent les résultats de leurs recherches, la surfacturation. Nous croyons que ces questions à elles seules pourraient faire l'objet d'une autre recherche.

ce faire, nous avons élargi nos sites de recherche au Social Sciences Citation Index, à la Librairie Cochrane, à l'International Society for Health Technology Assessment in Health Care (ISTAHC) et l'International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA).

Notre recherche sur les exercices d'ÉTS avait pour but de vérifier jusqu'à quel point l'examen des enjeux socio-éthiques liés aux DM à risque élevé était effectivement réalisé et d'identifier les difficultés rencontrées pour réaliser cet examen. Particulièrement en raison de notre intérêt pour le système de Stimulation Cérébrale Profonde (SCP), nous avons aussi consulté les rapports déposés par quelques agences d'ÉTS. L'usage de la SCP constitue une procédure complexe (de dernier recours) pour le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson depuis près d'une vingtaine d'années. Au cours des cinq dernières années, l'usage de cette technologie a été élargie à d'autres conditions physiques comme l'épilepsie réfractaire à la médication et les troubles obsessionnels-compulsifs. Notre intention était de vérifier si et comment les enjeux socio-éthiques étaient abordés quant à l'utilisation et la diffusion de ce DM à risque élevé. Au chapitre 4, à la page 133, nous avons dressé un tableau (Tableau 13) montrant la nature des enjeux socio-éthiques dont on traite dans ces rapports. Plusieurs publications sur le sujet des pratiques d'ÉTS nous ont permis de constater un certain nombre des difficultés éprouvées par les spécialistes d'ÉTS pour reconnaître la nature de ces impacts, parfois même leur ampleur et leur portée, au point que les exercices d'ÉTS semblent témoigner une préférence marquée pour définir des recommandations qui s'appuient souvent d'abord sur l'analyse des rapports coûts-bénéfices. Notre recherche documentaire sur cet aspect a permis de constater 1) l'existence chez les spécialistes du domaine de préoccupations importantes pour l'examen des enjeux socio-éthiques et 2) des propositions de modèles d'analyse qui ont été développés pour aider les spécialistes d'ÉTS à déterminer la nature de ces enjeux.

Autour de l'analyse et la gestion des risques avant et après la mise en marché

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés au rôle des autorités réglementaires en matière de gestion des risques dans l'utilisation des DM à risque élevé. Les rapports provenant du Bureau du Vérificateur Général du Canada, de la Commission Européenne et du

Government Accountability Office des États-Unis ont été particulièrement révélateurs en montrant les lacunes des bureaux de réglementation au niveau des exigences prévues quant à l'analyse du rapport risques-bénéfices dans le suivi des DM après mise en marché. L'examen de la littérature montre notamment des failles tant au niveau de l'appréciation des risques avant mise en marché fondée sur l'examen des données cliniques (voire l'absence de données) fournies par les manufacturiers, qu'au stade « après mise en marché ». Sur cet aspect particulier, la littérature démontre une absence de rigueur de la part des autorités réglementaires pour renforcer les connaissances concernant les risques-bénéfices d'un DM à risque élevé une fois inscrit dans les pratiques cliniques courantes. Par exemple, comme nous l'expliquons aux chapitres 3 et 5, des failles sont observées au niveau des registres nationaux de déclarations des effets secondaires. Ces registres sont importants pour 1) recueillir des informations qui permettent de fournir des données supplémentaires concernant les risques (et même les bénéfices inattendus) liés aux DM mis en marché et 2) pour intervenir rapidement auprès des professionnels de la santé ou des patients qui sont directement concernés. La réalité montre que l'utilisation de ces registres est limitée, souvent inadéquate : « Santé Canada ne vérifiait pas si les rapports d'incidents étaient étudiés à la lumière des risques cernés pour le matériel visé, ni si ces rapports étaient examinés en temps opportun » (Vérificateur Général du Canada 2011, 31).

Autres sources documentaires

Notre avons inclus dans notre corpus des documents tirés de la presse écrite concernant les problèmes des DM à risque élevé, à partir du moteur de recherche Google; mais nous n'avons pas prétendu de réaliser une recension de la presse écrite – cela pourrait faire l'objet d'un autre projet de recherche. Cette modeste recherche nous a permis d'aller chercher dans la littérature scientifique des informations de premier plan relatives à la faiblesse de la qualité des données cliniques (ou l'absence de données cliniques) pour expliquer certaines faiblesses des processus de réglementation dans l'évaluation des risques-bénéfices au moment d'une demande de mise en marché.

Enfin, ils sont incontournables: de nombreux ouvrages de référence portant notamment sur des thèmes associés à la bioéthique, aux dispositifs médicaux, aux processus de réglementation, au principe de précaution, ont été consultés²⁵. Notre intérêt pour les ouvrages retenus concernait tout spécialement des thèmes reliés au champ de la bioéthique, notamment l'éthique de la recherche et l'éthique clinique, la santé publique touchant les DM et les exercices d'ÉTS. Certains des ouvrages consultés traitent aussi de thèmes spécifiques aux risques et la gestion des risques; sur ce sujet, nous avons aussi examiné les valeurs touchant le principe de précaution en vue d'examiner sa pertinence au stade des pratiques essentielles de vigilance après mise en marché des DM à risque élevé.

CONCEPTS CLEFS

Les concepts retenus sont associé à notre question de recherche, à savoir: *les processus actuels de réglementation des DM à risque élevé, aux étapes d'évaluation avant mise en marché et après mise en marché, comportent-ils des pratiques qui soulèvent des enjeux socio-éthiques?* Nous associons ces concepts aux principes fondamentaux de la bioéthique appliqués en clinique et en recherche, tels le respect de l'autonomie des individus et de la dignité humaine, la bienfaisance, la non-malfaisance et la justice. Si l'on reconnaît qu'un processus de réglementation constitue en soi un exercice de gouvernance, et que les DM à risque élevé sont des technologies importantes, souvent incontournables au niveau des soins de santé à la population, ces concepts représentent des repères pour rendre compte des différentes pratiques associées aux processus de réglementation (avant et après mise en marché). Ils nous renvoient à des éléments de la réalité des processus et des fins poursuivies.

Évaluation

L'évaluation d'un DM intervient à deux niveaux. D'abord, au moment où un manufacturier dépose une demande de licence de mise en marché auprès des autorités réglementaires nationales (ex.: au Canada, le Bureau des Instruments Médicaux, ou aux États-Unis, la Food and Drug Administration). La nature de l'évaluation vise essentiellement à obtenir du manufacturier une démonstration d'innocuité et d'efficacité basée sur des données probantes

²⁵ On en trouvera une liste à l'annexe 4.

concernant le DM pour lequel un manufacturier sollicite une autorisation (licence) de mise en marché. Cette évaluation est réalisée à partir des informations fournies par les manufacturiers, plus particulièrement les résultats d'essais cliniques préalables et la description technique du dispositif.

À une étape ultérieure intervient un exercice d'ÉTS, c'est-à-dire, un exercice d'évaluation où on analyse les différents enjeux associés à la diffusion d'une technologie et ce dans toutes ses dimensions; cet exercice s'inscrit comme une extension du processus « admissibilité au remboursement » (public ou privé). Il s'agit aussi d'une étape qui doit permettre de « poser les bonnes questions » conformément aux guides de bonnes pratiques d'ÉTS, parce que les conclusions d'un rapport d'évaluation pourraient influencer la prise de décision publique et les mécanismes de réglementation (Battista et al 1999). Cet exercice d'évaluation suppose un examen réalisé de manière objective des impacts rattachés à l'utilisation et la diffusion élargie d'une technologie de santé. À ce niveau, l'évaluation devient un programme particulier d'action publique, voire de santé publique, où les « exigences éthiques et procédurales deviennent fondamentales » (Perret 2008, 106).

Gouvernance

Wiener (2004) associe la réglementation à un mode de gouvernance, « Regulation is the technology of governance » (Wiener 2004, 484). En fait, la « gouvernance » revêt de multiples facettes. Elle intervient comme un guide pour l'action publique et la prise de décision; elle est un lieu où des règles, des normes, des moyens et des exigences sont mis en place à l'intention d'acteurs particuliers pour des fins d'intérêt public, de protection du public contre des dangers (Cafaggi 2004; Massé et Saint-Arnaud 2003). La gouvernance se traduit en exercice du pouvoir et de ses modes d'exercice: par exemple, à travers des politiques publiques qui visent « la prise en charge de problèmes publics par le système politique, en vue de les soumettre à des normes qui présideront à la régulation » (Lemieux 2002, 21). La gouvernance est un lieu d'interactions entre des acteurs qui participent à la prise de décision ou qui peuvent l'influencer. Mais la gouvernance peut aussi être une pratique sociale qui consolide ou modifie des enjeux, des ressources, ou impose des contraintes aux acteurs concernés (Thoenig 2010).

Par exemple, en santé les objectifs ultimes d'une bonne gouvernance ont « pour but d'améliorer de façon continue la performance du système de santé et des organisations qui le composent et de pouvoir rendre des comptes » (Contandriopoulos 2008, 196). La gouvernance se manifeste par « *la capacité d'une société à se gouverner* au moyen d'institutions, de systèmes de représentation, de processus de négociation, de décision et de contrôle » (Perret 2008, 89).

Les processus de réglementation des DM constituent un système de représentation de gouvernance en santé. Un système fait de pratiques qui s'étendent sur le long terme, lequel commence avant leur mise en marché et se poursuit pendant leur diffusion dans un système de santé et jusque dans la surveillance des effets de leur utilisation (Balka et al 2007). En raison des risques qu'ils peuvent représenter pour la santé des personnes, et parce qu'il faut préserver la confiance du public, la réglementation impose de mettre en place des processus rigoureux et efficaces « to protect patients from potential harm and [...] to reassure them that there is a system in place for detecting problems when they occur » (Costa 2012).

LES PRINCIPES AU CŒUR DE LA BIOETHIQUE

L'examen des enjeux éthiques au niveau des exercices d'ÉTS devrait viser à cerner les valeurs associées aux principes énoncés par Beauchamp et Childress, à savoir : l'autonomie, la bienfaisance, la non malfaisance et la justice. La littérature rapporte différentes méthodes d'analyse des enjeux éthiques, dont : l'éthique narrative qui inscrit l'expérience de vie des individus comme patients (McCarthy 2003 ; Dion-Labrie et Doucet 2011), l'éthique casuistique qui privilégie l'étude de cas pour orienter la discussion éthique de manière inductive (Saarni et al 2011; Dion-Labrie et Doucet 2011) ou l'éthique réflexive qui s'appuie sur un processus de discussion argumentée basée sur différentes valeurs et différentes normes pour trouver une solution dans une situation de soins de santé (Saint-Arnaud 2007; Saarni et al 2011). Mais le *principisme* offre un cadre d'analyse de premier plan pour un exercice d'ÉTS, parce qu'il permet d'établir un équilibre entre les différents principes proposés par Beauchamp et Childress, de les conceptualiser, de faire émerger les conséquences associés au contexte d'utilisation et de diffusion d'un produit, d'une technologie de santé (Droste et al, non daté).

Ces principes sont généraux; ils doivent être examinés de manière indépendante l'un de l'autre, mais la portée et les mérites de chacun doivent être mesurés, négociés (McCarthy 2003 ; Saarni et al 2011). Eu égard à l'évaluation des DM à risque élevé, le principisme facilite l'examen des enjeux éthiques de leur usage en contexte de recherche et en contexte de pratique clinique.

Quand éthique de la recherche rime avec éthique clinique

Les principes fondamentaux qui sont au cœur de l'éthique biomédicale nord-américaine sont étroitement interreliés, que ce soit dans le contexte d'un éthique a chevet du lit du patient ou celui d'un essai clinique impliquant des sujets humains. Comme l'expliquent Beauchamp et Childress, « Principles are general guides that leave considerable room for judgment in specific cases and that provide substantive guidance for the development of more detailed rules and policies » (Beauchamp et Childress 1994, 38). Ils leur allouent une importance égale, assortie de valeurs largement reconnues et partagées; ces principes ne sont pas en compétition, disent-ils, quoiqu'il puisse exister certaines tensions entre eux.

Ces principes sont assortis de règles (plus ou moins souples) pour proposer des solutions à certains dilemmes moraux (ou sociaux) dans un contexte particulier (Tableau 4). Chacun de ces principes doit être apprécié en tenant compte des autres. L'autonomie d'un patient ou d'un participant de recherche se rapporte à sa capacité de décider et de choisir par lui-même, librement. Un patient/participant « désespéré » est une personne vulnérable. Cette vulnérabilité peut influencer son jugement, son comportement. Un professionnel de santé/chercheur doit reconnaître cet état de fait. Il doit fournir à son patient/participant une information adéquate pour qu'il puisse donner un consentement éclairé à un traitement ou une participation à une recherche (ou un refus de traitement ou de participation à une recherche). Cette obligation d'un professionnel de la santé lui impose d'agir et d'intervenir pour le bien de son patient; ce qui est un peu différent de l'obligation du chercheur qui doit viser le développement des connaissances en vue de servir le bien de la science, sans négliger pour autant le respect des intérêts des participants ou des patients comme sujets de recherche. La prudence lui impose de poser les gestes, prendre les moyens qui soient bénéfiques (ou

comportent le moins des risques) pour son patient/participant. Mais, il doit aussi traiter tous ses patients/participants avec égalité, sans discrimination, sans tenter de limiter leurs droits aux meilleurs soins de santé.

Tableau 4: Principisme appliqué à l'éthique biomédicale / éthique de la recherche

Principes	Valeurs	Règles	Exemples
Autonomie	Dignité Consentement éclairé Respect de la vie privée Estime de soi Capacité de choisir/de décider	Droits au refus de traitement/Droits à des soins de santé Préférences personnelles Droits à une information adéquate Compétence des patients	Un patient « désespéré » par sa condition peut réclamer une utilisation <i>off-label</i> d'un DM à risque élevé pour une indication encore non approuvée
Bienfaisance	Empathie Intégrité de la personne Respect Compassion	Soulager la souffrance Agir pour le bien des patients	Le clinicien-chercheur doit considérer le bien et l'intérêt d'un patient comme sujet de recherche
Non-malfaisance	Prudence Prévention Précaution	Prévenir/Éviter les risques Ne pas pénaliser les patients	Le médecin doit tenir compte des risques associés à l'usage d'un DM à risque élevé, surtout s'il existe une autre option
Justice	Équité Non discrimination	Offrir les meilleurs traitements Ne pas provoquer ou engendrer d'exclusion	Un patient vulnérable peut se voir refuser l'accès à un DM à risque élevé pour une indication particulière en raison de ses coûts lorsqu'il n'existe pas d'autres options

(Adapté de Beauchamp & Childress 2008 et Durand 2005)

Clouser et Gert (1990) ont critiqué le principisme de Beauchamp et Childress comme étant une méthode insuffisamment précise qui ouvre la voie à des positions et des décisions arbitraires – pour le motif que les principes non seulement n'ont pas de liens entre eux, mais peuvent être en conflit entre eux: « Our general contention is that the so-called "principles" function neither as adequate surrogates for moral theories nor as directives or guides for

determining the morally correct action » (Clouser et Gert 1990, 221). Callahan (2003) trouve le principisme à la fois trop facile et en même temps réductionniste, au prix de produire des biais à cause d'une trop grande importance accordée aux intérêts individuels (*individualism*). « If I am right in my reading of the typical deployment of principlism, the only important conflicts are between autonomy and the other principles, and all such conflicts are meant to be resolved in a way that does minimum damage to a person's autonomy - since it is that autonomy to which the other principles point back » (Callahan 2003, 289). Walker (2009) reproche au principisme de se limiter à quatre principes seulement; ce qui le rendrait trop restrictif parce qu'il permet mal de saisir toutes les valeurs et les normes dans leur différence culturelle et sociale. En fait, écrit Walker « principlism is concerned primarily with medical ethics » (Walker 2009, 230).

Saarni et collègues (2011), par contre, présentent le principisme comme l'une des méthodes capables de cerner les enjeux socio-éthiques dans un exercice d'ÉTS parce qu'il permet de déterminer ces enjeux à partir du principe le plus pertinent pour la technologie sous évaluation. Nilstun et collègues (2008) ont démontré que le principisme pouvait faciliter la prise de décision pour certaines situations, dont celui des patientes qui demandent qu'on procède à une césarienne, alors qu'aucune raison médicale ne justifie la procédure. Ils ont examiné la question en exposant chacun des principes aux données probantes disponibles, et ce dans la perspective de chacun des acteurs concernés (fœtus et patientes, les professionnels de la santé, les tiers payeurs et la société). Müller et Christen (2011) se sont inspirés du principisme pour expliquer un certain nombre des enjeux éthiques associés aux conséquences des effets secondaires de la SCP chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson – entre autres, détérioration au niveau des relations sociales et familiales (Schüpback et al 2006), hémorragies et infections (Kleiner-Fishman et al 2006), dépression, changements cognitifs et jeu compulsif (Burdick et al 2010) – pour proposer des mesures applicables aux pratiques relatives à la sélection des patients, la procédure elle-même et le suivi post-opératoire des patients. Ces démarches illustrent que les principes constituent des repères pour reconnaître, expliquer et proposer des solutions concernant les enjeux éthiques interpellés par 1) l'usage d'une technologie de santé et 2) les pratiques entourant sa diffusion pour les patients et le système de santé. Ainsi, comme cadre d'analyse, le principisme peut être un outil pour

faciliter la reconnaissance des enjeux éthiques de l'usage d'une technologie complexe, sophistiquée et coûteuse. Il faut ajouter que le principisme constitue une approche cohérente avec des grandes lignes directrices en éthique de la recherche, telle que la Déclaration d'Helsinki (Association Médicale Mondiale 2013), le Rapport Belmont (Belmont Report 1979) et l'EPTC2 (Conseil de recherches en sciences humaines et al 2010).

L'éthique et l'allocation des ressources

Entre la capacité de donner un consentement éclairé et les bénéfices anticipés, certaines valeurs peuvent imposer d'agir avec prudence pour le bien d'un patient en quête d'un traitement optimal, mais dont les attentes sont exagérées. Les limites (ou l'absence) des ressources disponibles, que ce soit en termes d'expertises ou financières, peuvent compromettre l'accessibilité des patients à des technologies dont ils pourraient pourtant bénéficier. Des balises, des contrôles peuvent venir limiter les droits d'une personne à l'usage d'une procédure pour des raisons médicales, sociales, culturelles, en raison de son âge, ou de sa capacité de payer. « If our choices endanger the public health, potentially harm the innocent other, or require a scarce resource for which no funds are available, others can justifiably restrict our exercises of autonomy » (Beauchamp et Childress 1994, 126). En fait, tout critère qui vient imposer des limites ou des contraintes quant à l'usage ou l'accessibilité d'une technologie de santé ouvre la voie à certaines discriminations, certaines inégalités (Saarni et al 2008). Il n'en demeure pas moins que l'approche principiste permet de faire émerger la pertinence de l'un ou l'autre des quatre grands principes par rapport à un contexte pour faciliter une prise de décision (Saarni et al 2011).

La gestion des ressources limitées implique « d'utiliser le mieux possible » les ressources disponibles. Certaines décisions sont prises à partir d'une position qui repose sur l'assertion que toute dépense devrait être mesurée pour son rapport coûts/bénéfices. Mais, est-ce que tous les besoins en termes de santé peuvent être conditionnés aux ressources économiques disponibles? On pourrait décider de limiter l'usage de la SCP aux seuls patients souffrant de la maladie de Parkinson parce qu'élargir cet usage à tout autre désordre neurodégénératif ou psychiatrique pourrait mettre en péril la viabilité d'un système de santé. À partir de l'approche

principiste, Saarni et collègues (2011) retiennent quatre critères pour déterminer la pertinence d'élargir ou non l'accès à une procédure: son besoin pour une population de patients, les bénéfices directs et indirects possibles, les droits équitables à des soins de santé et le mérite. Or, les coûts de cette procédure peuvent être tels que finalement c'est le principe de justice qui prédomine pour la prise de décision. Beauchamp et Childress (1994) invoquent plutôt des critères des besoins et des bénéfices pour les populations de patients concernés.

Il est facile de reconnaître qu'il est important d'économiser les ressources rares; mais cette réalité interpelle les décideurs publics lorsqu'une technologie donnée devient « la » dernière chance de sauver une vie ou de permettre à des patients de retrouver une qualité de vie qui leur permet de fonctionner « normalement ». Il devient donc important d'attacher la prise de décision sur l'examen des valeurs sociales et non essentiellement économiques (Coyte et Holmes 2007). Comme l'expliquent Norman Daniels et James Sabin, « Coverage decisions for new technologies raise moral issues about which there is currently no clear consensus and that, even if some lines of moral inquiry produced answers persuasive to some, we should not expect consensus on them in a pluralist society » (Daniels et Sabin 1997, 306). Les décideurs publics demeurent imputables de leur décision auprès des citoyens, et souvent, leurs décisions s'appuient sur les recommandations des rapports produits par les agences d'ÉTS (Lehoux et al 2004). Parce que certaines décisions concernant l'accès à des technologies coûteuses peuvent avoir pour conséquence de générer des contraintes tant pour certaines populations de patients, que pour les professionnels de la santé, il devient important de justifier les motifs de ces décisions. Comme personnes libres et rationnelles, les citoyens sont capables de reconnaître qu'il est difficile de satisfaire tous les besoins dans un système où les ressources sont limitées (Daniels et Sabin 1997).

CONCLUSION

La réalisation d'une revue compréhensive de la littérature n'avait pas pour but de critiquer les processus de réglementation ou d'ÉTS. Nous avons, plutôt, pour but de mieux comprendre les exigences des processus de réglementation des DM, et les difficultés associées à leurs pratiques dans la perspective des enjeux éthiques qu'elles soulèvent, aux niveaux de

l'évaluation et de l'approbation, la mise en marché et l'usage courant en pratique clinique. L'ensemble de la documentation consultée nous a permis de constater le caractère distinct des processus d'évaluation pour les DM, au niveau de la réglementation, par rapport à celui spécifique à l'ÉTS, les caractéristiques et problèmes inhérents à l'usage des DM à risque élevé (parfois différents des pratiques au niveau des médicaments), le rôle des organismes de réglementation et celui des agences d'ÉTS. Dans tous les cas cependant, au niveau des organismes réglementaires les préoccupations portent essentiellement sur les modes d'évaluation des risques-bénéfices associés à l'usage d'un DM, alors que pour les agences d'ÉTS, leurs préoccupations concernent principalement une évaluation des coûts-bénéfices. Enfin, notre recherche révèle une situation que nous soupçonnions, à savoir que peu d'études avaient été réalisées en regard des pratiques relatives aux DM à risque élevé et des enjeux éthiques soulevés par ces pratiques, tant au niveau des organismes réglementaires que des agences d'ÉTS. Si pour les organismes réglementaires nous appuyons notre analyse sur les prémisses spécifiques au principe de précaution, nous avons identifié le principisme comme une approche à privilégier pour faciliter l'examen des enjeux éthiques spécifiques aux DM à risque élevé lors des exercices d'ÉTS. Dans le contexte de cette thèse, nous avons privilégié de traiter aux chapitre 3 et 5 la nature des enjeux socio-éthiques au cœur des pratiques des processus de réglementation, particulièrement pour ce qui concerne les DM à risque élevé et proposer des pistes de solution pour renforcer les pratiques actuelles et réduire les effets des lacunes observées. Enfin, il existe une absence de consensus quant à la méthodologie à privilégier pour faciliter l'examen des enjeux socio-éthiques d'une technologie lors d'un exercice d'ÉTS. Toutefois, au chapitre 4 de cette thèse, nous positionnons le principisme comme cadre pour mettre en perspective les enjeux socio-éthiques associés à l'usage des DM à risque élevé et leur diffusion dans les systèmes de santé, et ce en même temps qu leurs coûts, leurs risques et leurs bénéfices sont examinés.

CHAPITRE 3: DÉFIS ÉTHIQUES AUTOUR DES PROCESSUS ET DES PRATIQUES ASSOCIÉES AUX PROCESSUS DE RÉGLEMENTATION

We might assume that technological innovation calls for innovation in regulatory approaches...

(Farrell et al 2013)

PRÉAMBULE

Comme nous l'avons signalé précédemment, l'histoire des processus nationaux réglementaires applicables aux DM est relativement récente, comparée à celle de l'industrie pharmaceutique. Par exemple, le processus des États-Unis a connu très peu de modifications depuis sa mise en place en 1976. Le seul changement important survenu au Canada fut l'introduction, en 1998, d'un système de classification. Et tant pour l'Australie, que le Japon et l'Union Européenne, leurs processus datent des années 1990. Cependant, depuis cinq ou six ans, plusieurs DM à risque élevé ont fait l'objet de rappels importants, voire de révocation de licence d'autorisation de mise en marché (ex.: prothèse de hanche métal-métal, implant mammaire PIP). Au point que certains pays ont été amenés à réexaminer leurs processus de réglementation, soit pour renforcer certaines exigences quant aux pratiques courantes, soit pour introduire des changements significatifs dans les pratiques d'évaluation avant et après mise en marché; c'est, entre autres le cas des États-Unis, de l'Union Européenne et de l'Australie.

Par exemple, la Commission Européenne²⁶ a entériné des remaniements majeurs de son cadre réglementaire pour les DM, implantables plus particulièrement. Ainsi, les trois directives encore aujourd'hui associés au processus d'approbation seront fusionnées en un seul Règlement. Une fois ce changement ratifié, de nouvelles exigences seront imposées aux manufacturiers au moment du dépôt d'une demande de mise en marché; ces exigences ne porteront plus essentiellement sur une démonstration de la performance technique d'un DM, mais aussi sa performance clinique. Il s'agit là d'une exigence sensiblement calquée sur celles du programme *Premarkat Approval Application* de la FDA. En outre, afin d'assurer un meilleur suivi des DM mis en marché au sein des pays membres de l'Union Européenne, deux mesures importantes quant à la surveillance après mise en marché seront mises en place, dont: des mesures obligatoires de traçabilité (tout au long de la chaîne d'approvisionnement) à

²⁶ La Commission Européenne est responsable de la réalisation et de l'exécution des règlements et des lois de l'Union Européenne. La Commission représente les gouvernements des États membres de l'Union Européenne.

partir d'un système d'identification unique (Official Journal of the European Union 2013) et une base de données étendue sur les dispositifs médicaux (Eudamed) pour fournir au public des informations complètes sur les produits disponibles sur le marché de l'Union européenne.

Pour les DM à risque élevé, le US Institute of Medicine (IOM) avait réclamé l'élimination du programme spécial 510(k) dans un long rapport commandé par la FDA, pour le motif que « the 510(k) clearance process is not intended to evaluate the safety and effectiveness of medical devices with some exceptions. The 510(k) process cannot be transformed into a premarket evaluation of safety and effectiveness as long as the standard for clearance is substantial equivalence to any previously cleared device » (IOM 2011, 5). Cependant, sous la pression des manufacturiers de DM surtout, il a été décidé de le maintenir mais en imposant un renforcement des exigences prévues, plus particulièrement en ce qui concerne l'obligation de fournir des preuves quant à la performance clinique et l'innocuité des DM concernés dans les pratiques cliniques courantes. Ainsi, pour assurer un meilleur suivi après mise en marché, la FDA a imposé des mesures, 1) pour garantir la traçabilité des DM (implantables) à risque élevé en imposant aux manufacturiers la mise en place d'un système de codage d'identification unique pour faciliter les déclarations d'effets secondaires et l'analyse de ces effets et 2) pour exiger des manufacturiers qu'il procède à des études (multicentriques) au cours de la première année ou des deux années qui suivent l'approbation de mise en marché. En Australie, une reclassification est prévue pour certains DM actuellement inscrits parmi les DM à risque modéré (ex.: prothèses de hanche) et des mesures sont prévues pour renforcer l'évaluation clinique et l'innocuité des DM implantables. Comme pour l'Union Européenne et les États-Unis, l'Australie imposera aux manufacturiers un système de codage d'identification unique pour assurer la traçabilité des DM à risque élevé et des DM implantables. En 2012, Santé Canada a publié sa *Feuille de Route de la Réglementation pour les Produits de Santé et Aliments* avec pour cadre général d'étoffer les capacités des mesures prévues après la mise en marché des DM en vue d'apporter de légers changements stratégiques en vue d'une harmonisation internationale. Cependant, Santé Canada ne semble pas pour le moment avoir déterminé la nature et la portée des changements envisagés.

Au cœur de notre projet, il a donc fallu réaliser une analyse approfondie et compréhensive des processus actuels et des pratiques s’y rattachant – en prenant pour exemple les DM à risque élevé. Nous avons ainsi pu saisir des faiblesses, des lacunes dans les pratiques d’évaluation avant et après mise en marché, et déterminer la nature des enjeux socio-éthiques relatifs à certaines pratiques, plus particulièrement quant aux caractères particuliers des essais cliniques pour ce type de technologies. Ce qui nous a permis de proposer des solutions qui pourraient limiter la portée de ces enjeux. Le présent chapitre dresse donc un portrait réaliste des processus et des pratiques réglementaires en cours. Il est rédigé sous forme d’un article intitulé « **Examining the National Regulatory Environment of Medical Devices: Major Issues in the Risk-Benefit Assessment of High Risk Devices** » qui, en octobre 2014, a été soumis au *McGill Journal of Law and Health*. Pour cet article, la contribution des auteurs s’établit conformément au processus décrit à la page 22, à savoir :

Tableau 5 : Contribution respective des auteurs pour l’article « Examining the National Regulatory Environment of Medical Devices : Major Issues in the Risk-Benefit Assessment of High Risk Devices »

Activités	Ghislaine Mathieu	Bryn Williams-Jones	Eric Racine
• Identification du sujet de l’article	✓	✓	
• Collecte de la littérature	✓		
• Examen/Analyse/Interprétation de la littérature	✓		
• Première version manuscrite basée sur l’analyse / interprétation de la littérature • Développement des arguments et thèses à défendre	✓		
• Analyse / évaluation critique et commentée de la version préliminaire • Ajout de matière nouvelle (contenu scientifique) pour étayer certains argumentaires, positionner certains points particuliers, réclamer de nouvelles données		✓	
• Discussion sur les objections et les argumentaires à défendre et positionner	✓	✓	
• Analyse complémentaire de la littérature • Ajout de données complémentaires • Nouvelle mise en forme du manuscrit	✓		
• Analyse / évaluation de la nouvelle version manuscrite pour valider le contenu scientifique		✓	✓

• Commenter, proposer des changements et suggérer de nouvelles références			
• Mise en forme finale du manuscrit pour soumission	✓	✓	
• Revue finale pour commentaires et dernières corrections	✓	✓	
• Soumission de l'article à une revue scientifique	✓		
• Auteur de correspondance (responsable auprès de la revue)	✓		

EXAMINING THE NATIONAL REGULATORY ENVIRONMENT OF MEDICAL DEVICES: MAJOR ISSUES IN THE RISK-BENEFIT ASSESSMENT OF HIGH RISK DEVICES

Ghislaine Mathieu, MA, PhD candidate (corresponding author)
Bioethics Program, Department of Social and Preventive Medicine, School of Public Health,
University of Montreal
[REDACTED]

Bryn Williams-Jones, PhD
Bioethics Program, Department of Social and Preventive Medicine, School of Public Health,
University of Montreal
[REDACTED]

Abstract

High risk devices are mostly used as last-resort surgical procedures. Their approval by national regulatory bodies depends essentially on their quality, safety, and efficacy for a particular clinical indication. In our study, we examine the national regulatory processes of the five founding members of the former Global Harmonization Task Force (replaced by the International Medical Device Regulators Forum in 2012) – Australia, Canada, the European Union, Japan, and the United States – with a view to identifying which uncertainties associated with high risk devices raise sufficiently serious ethical concerns to warrant more robust regulatory oversight and governance. The assessment of the safety and effectiveness of high risk medical devices is a challenging issue, both during the pre-market and post-market phases of evaluation, because there may be lack of robust and reliable evidence to demonstrate long term safety and effectiveness, as seen in the many product recalls in recent years (e.g., hip replacement prostheses). Faulty devices can have a significant negative impact on patients and the broader public. The deployment of unsafe or ineffective medical devices raises questions about the extent to which manufacturers, regulators and clinicians attend to fundamental ethical principles of medicine, such as informed consent, beneficence and non-maleficence. The respect of these principles is essential to facilitating optimal decision-making by patients and clinicians who are considering recourse to a procedure involving the use of a high risk device; failure to respect these principles can undermine public confidence in clinicians, manufactures and regulators. We therefore suggest some avenues to improve the

current regulatory requirements and practices for high risk devices, specifically with regards to how evidence is assessed at both the premarket and post-market levels.

Keywords: regulation, high risk medical devices, Global Harmonization Task Force, pre-market assessment, post-market practices

Résumé

L'utilisation d'un dispositif médical (DM) à risque élevé implique nécessite souvent une procédure de chirurgie pour un traitement de dernier recours pour traiter un problème de santé majeur. La décision d'autoriser une mise en marché relève des organismes nationaux de réglementation à partir de l'examen des données qui démontrent leur innocuité et leur efficacité pour un usage défini. Les nombreux rappels observés au cours des dernières années semblent témoigner des faiblesses dans cet examen, particulièrement pour les DM à risque élevé, à la fois avant leur mise en marché et après leur mise en marché. en raison des difficultés pour obtenir des données robustes et fiables quant leur innocuité et leurs bénéfices réels. Nous avons examiné les processus réglementaires des cinq pays membres du Global Harmonization Task Force, mis sur pied au cours des années 1990 en vue d'harmoniser les pratiques nationales en matière de réglementation des dispositifs médicaux (Australie, Canada, Union Européenne, Japon, États-Unis). Nous voulions identifier les faiblesses des processus de réglementation actuels et positionner les enjeux éthiques autour des pratiques associées à ces processus, en vue d'expliquer la nécessité de renforcer ces pratiques. Des DM défectueux ou inadéquats, non sécuritaires ou encore inefficaces, peuvent avoir un impact important pour la santé des patients, et affaiblir la confiance du public en général à l'égard des manufacturiers, des organismes réglementaires et des professionnels de la santé. En outre, ces pratiques actuelles interpellent les principes éthiques fondamentaux associés à la pratique médicale et une prise de décision éclairée, à savoir le consentement éclairé, la bienfaisance et la non-malfaisance. Aussi, particulièrement pour ce qui concerne les DM à risque élevé, nous proposons des avenues pour renforcer les pratiques entourant les processus réglementaires actuels, tant au cours leur évaluation avant mise en marché, que leur suivi après mise en marché.

Mots-clefs : réglementation, dispositif médical à risque élevé, Global Harmonization Task Force, évaluation avant mise en marché, pratiques après mise en marché

Introduction

In a context of globalised health technology innovation and an increasing demand for and use of an ever expanding number of medical devices (MD) – including a growing number of high risk innovative implantable MD (e.g., Deep Brain Stimulation (DBS), cardiac pacemakers) – it is important to examine how current national regulatory requirements ensure the safety, effectiveness, and reliability of MD. Unlike pharmaceutical drugs, MD do not achieve their intended purpose through chemical action, or immunological or metabolic means (WHO 2011). MD are mechanical in nature and have no metabolic effect on the human body. Further, unlike pharmaceutical drugs - which have an extensive product life cycle involving decades of research and development, and market applications- MD have a relatively short product life cycle (Industry Canada 2013). Some devices are extremely sophisticated, very expensive, and may involve the use of complex procedures by experienced healthcare providers (e.g., DBS). The MD sector involves hundreds of thousands of products, ranging from simple thermometers to more sophisticated items such as surgical instruments, pacemakers, and imaging equipment. But even some commonplace objects can be considered MD if they are labelled or otherwise promoted for health-related purposes. For example, the US Food and Drug Administration (FDA) could regulate an iPod/iPad as a MD if it were labelled for treating stress or hypertension (Tolomeo et al 2008). Some topical creams may also be regulated as devices – instead of as pharmaceutical products – because they do not contain any active ingredient and involve no chemical or metabolic action in the body (e.g., hyaluronic (Restylane) acid that is injected into the skin to fill moderate to severe wrinkles) (Sweet et al 2011).

Interestingly, while concerns about ethical issues (e.g., ensuring informed consent in clinical trials, the beneficence/non-maleficence of certain experimental products, justice in access to health services) and the appropriate regulation of pharmaceutical drugs have received significant attention in the bioethics and health policy literatures, there has been relatively little work addressing the concerns that are particular to new MD and their integration into healthcare systems (Ross et al 2010). For example, advances in the neurosciences, bioengineering and nanotechnologies have lead to major innovations that raise challenging

social, ethical and policy questions (e.g., brain-machine interface, extending use of brain stimulation to the treatment of chronic diseases, enhancement of normal brain function) and these have received much attention in the academic and policy communities (Jebari 2013; Fuchs 2006, Alpert 2008; Farah et al 2004; Vlek et al 2012). Yet, there has been surprisingly limited attention to these issues on the part of health technology assessment (HTA) agencies (Menon and Topfer 2000; Droste and Gerhardus 2003; Lehoux et al 2004; DeJean et Giacomini 2007), who are responsible for conducting reviews and producing recommendations that can inform decision-makers about the appropriateness of integrating certain new MD into healthcare systems.

Our paper addresses issues that are specific to high risk MD because in recent years some of these have proven particularly problematic for regulators, both in terms of the incidence and potential magnitude of harm for patients, but also because of their cost implications for healthcare systems and third party payers (whether public or private). We do not, here, specifically address issues about costs for patients or for third party payers, which are left up to other actors, such as HTA agencies, Ministries of Health, and even private insurers. While the cost implications of new MD are clearly a major concern for public policy makers restrict our analysis in this paper to those issues that are within the remit of national regulators, i.e., the current practices for assessing safety and effectiveness of high risk MD where there is a reasonable possibility that their use may cause serious adverse health consequences.

In our study, we examined the regulatory processes governing MD in the five founding members (Australia, Canada, The European Union, Japan, and the United States (US)) of the former Global Harmonization Task Force (GHTF) – whose creation was initiated by Canada and which became the International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) in 2012. Through a critical comparative review of current regulatory processes, with particular attention to premarket assessment rules and post-market follow-up mechanisms, we identified major differences in GHTF member regulations, including gaps in current processes (e.g., risk classification, premarket evaluation activities, post-market enforcement practices), especially with regards to high risk MD and ‘active implantable’ MD. These devices are often very complex technologies, frequently used as last resort procedures for patients seeking relief from

sometimes debilitating conditions. It is thus pertinent to examine whether existing MD regulations, requirements and practices are adequately protecting patients from ineffective or potentially hazardous products. As such, we have focused our review on those ethical concerns specific to how evidence is collected about device safety and performance in research and clinical practice contexts, and in pre-market and post-market reviews for high risk MD.

Background

While the MD market may be only half the size of the global pharmaceutical market, this sector is growing much faster than its drug counterpart (Rosen 2008). Unlike the drug sector, the device industry is highly fragmented and diversified, mainly composed of small industries (less than 50 employees) and a few major manufacturers (e.g., Medtronic, Johnson & Johnson), and most are typically specialized in developing niche technologies (Industry Canada 2013). In 2012, the global market for devices was valued at US\$327.7 billion, excluding *in vitro* diagnostic devices (e.g., based on next-generation-sequencing platforms). From 2007 to 2012, Canadian device exports increased from US\$1.7 billion to US\$1.8 billion (Industry Canada 2013), while in 2012, US exports were valued at approximately US\$44.2 billion, an increase of 7.2% from the previous year (SelectUSA 2013). It is anticipated that the compound annual growth rate could be up to 4.5% between 2012 and 2018, compared to that of the pharmaceutical sector which is predicted to grow at an annual rate of only 2.5% during the same period (Evaluate MedTech 2013). The MD sector is thus an important actor in many national economies. The MD industry continues to be very dynamic and competitive, producing basic supplies as well as highly innovative products that play a vital role in improving patients' health through technologically advance care.

As new MD prove helpful in treating diseases and disabilities, they can become standard treatments and part of the healthcare environment, changing medical practice and ideally improving the quality of life of patients, especially those who may be in desperate condition; notable examples include stents, defibrillators, orthopaedic prostheses, and functional magnetic resonance imaging (fMRI) (Donahoe and King 2012; Auditor General of Canada 2011). Attention to these important benefits must, however, be tempered by the recognition

that the integration into healthcare systems of innovative and expensive MD also contributes to the problematic growth in overall national health expenditures. For example, it has been estimated that for the US, total national spending on MD in 2009 totalled US\$147 billion (Donahoe and King 2012). It is worth noting, however, that in Canada in 2011, per capita medical device expenditure was only half of that in the US (i.e., \$183 in Canada vs \$369 in the US) (Skinner 2013).

Regulatory environment

The main purpose of current regulatory processes for MD is to ensure access to safe and effective products that can benefit patients, and to ensure that patients have a clear understanding of the possible risks that some MD may pose (Hutchinson 2008). The approval of MD depends essentially on an evaluation of their quality, safety, and effectiveness for a particular application. For example, contact lenses do not pose the same risks as implantable MD such as hip prostheses, or deep brain stimulators (DBS); understandably, the approval of MD are subject to different regulatory requirements depending on the particular risks associated with their intended use.

In Canada and the US, drug licensing has existed for almost a century; the Canadian *Food and Drugs Act* was introduced in 1919, thirteen years after the US *Pure Food and Drug Act*, which was introduced in 1906 and replaced by the *Food, Drug, and Cosmetic Act* in 1938. But the regulations associated with these legislations were specifically focused on addressing drugs issues. Not until the 1970s was there no mention in any national regulatory system of specific requirements or mandatory notification regarding MD. High profile problems with and failures of devices such as pacemakers and intrauterine devices led to calls for the regulations of MD; in 1976, the US *Food, Drug, and Cosmetic Act* was modified to introduce the Medical Device Amendments, which for the first time defined a ‘medical device’, introduced a risk-classification system, and gave the FDA the authority to control the marketing (including removal) of devices (Institute of Medicine 2011). In Canada, some of the recommendations in the Lalonde Report, *A New Perspective on the Health of Canadians: A Working Document* (Lalonde 1974) called for increasing controls over MD, because many had to be considered “hazardous products” for health. In 1975, amendments to the Canadian *Food and Drugs Act*

introduced strict requirements and guidelines to regulate the licensing of MD. Yet unlike in the US, in Canada a risk-classification system would only be introduced and enforced in 1998. Similarly, in Australia, Japan and the EU, formal MD regulations were introduced in the 1990s.

In 1992, the regulatory authorities of five national systems (Australia, Canada, the EU, Japan, and the US) established the Global Harmonization Task Force (GHTF, www.ghtf.org) to stimulate convergence and ideally the harmonization of standards and regulatory practices concerning the safety, performance and quality of MD. The GHTF has developed numerous guidance documents to encourage and support global convergence of regulatory systems, and that could be of benefit to any country seeking to improve its MD regulations (e.g., a definition of ‘medical device’, guidance about premarket evaluation and post-market surveillance, procedures for auditing of quality management) (GHTF 2011). In April 2012, the GHTF was dissolved and replaced by the International Medical Device Regulators Forum (IMDRF, www.imdrf.org), with its membership drawn exclusively from the regulatory arms of member countries, thus excluding industry representatives (Kelly 2011).

We have based our review on the current national regulatory processes of the five former GHTF founding members, because under GHTF’s initiative significant progress has been made towards international harmonization in the regulation of MD, especially with regards to regulatory registration and approval requirements. Table 1 presents a summary of these requirements as set forth by government authorities for MD assessment and approval, excluding *in vitro* diagnostic MD (Justice Canada 2014; Food and Drug Administration 2014; Australian Government 2014; Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 2014; Furukawa 2005; European Commission 2014). The regulatory environment of MD is evolving rapidly and other changes are likely to be introduced in the coming months. For example, an amendment to the *Canadian Food and Drugs Act - Bill C-17 Protecting Canadians from Unsafe Drugs Act (Vanessa’s Law)* – was adopted by the House of Commons in 2014 and is

now before the Senate pending final adoption; this Bill introduces important measures to reinforce the post-market activities for both drugs and MD (LEGISinfo 2014).²⁷

Table 6: Regulatory Systems of GHTF Founding Members

	Australia	Canada	EU	Japan	United States
Legislation & Governance	<ul style="list-style-type: none"> • Department of Health and Ageing • Therapeutic Goods Administration • <i>Therapeutic Goods Act (1989)</i> • <i>Therapeutic Goods Regulations (1990)</i> • <i>Therapeutic Goods (Medical Devices) regulations (2002)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Health Canada • Therapeutic Products Directorate • <i>Food and Drugs Act</i> • <i>Medical Devices Regulations (1998)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • European Commission • Laws of the Member States • Notified Bodies • Council directives 90-385 EC, 93/42 EC, 98/79 EC 	<ul style="list-style-type: none"> • Ministry of Health, Labour and Welfare • Pharmaceuticals and Medical Devices Agency • <i>Pharmaceutical Affairs Law (2005)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Food and Drug Administration • Center for Devices and Radiological Health • <i>Medical Device Amendments (1976)</i> • <i>Safe Medical Devices Act (1990)</i> • <i>Food and Drug Administration Modernization Act (1997)</i> • <i>Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (2012)</i>
Device Classification	<ul style="list-style-type: none"> • Class I • Class IIa • Class IIb • Class III • Special Class III (AIMD) 	<ul style="list-style-type: none"> • Class I • Class II • Class III • Class IV 	<ul style="list-style-type: none"> • Class I • Class IIa • Class IIb • Class III • Special Class III (AIMD) 	<ul style="list-style-type: none"> • Class I • Class II (specified control) • Class II (Controlled) • Class III • Class IV (specially controlled MD) 	<ul style="list-style-type: none"> • Class I • Class II • Class III
Medical Device regulations	Introduced 1990 Revised 2002 Amendments under review 2013	Introduced 1975 Revised 1998	Introduced 1993 Revised 2007, 2010, 2012 Major review to be effective 2014	Introduced 1995 Revised 1997, 2004, 2013	Introduced 1976 Revised in 1997, 2013

²⁷ A previous attempt to amend the *Food and Drugs Act*, Bill C-51, made it to second reading in the House of Commons in 2008.

Pre-approval clinical regulatory requirements	<ul style="list-style-type: none"> • Quality, Safety and Efficacy assessment • Compilation of quality management system design for Class III and AIMD 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk assessment for Class IV • Investigational Testing Authorization (new device) • Emergency use Program (unapproved device) • FDA guidance may be used by Health Canada 	<ul style="list-style-type: none"> • Safety assessment • Clinical trials: mandatory for Class III, AIMD and long-term use invasive devices • Most trials: non-randomized and single arm (aim at providing safety) 	<ul style="list-style-type: none"> • Japanese GCP regulations • Clinical risk assessment • Foreign clinical data accepted • Premarket certification (Class IIa) • Premarket Approval (classes IIb, III and IV) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mandatory clinical trials for Class III • Premarket approval (PMA) • Premarket notification (510k) • Humanitarian Device Exemption • De Novo process • Investigational Device Exemption (new device and use) • Clinical data are treated as trade secrets
Post-market structure requirements	<ul style="list-style-type: none"> • Comprehensive Vigilance System • Post-market surveillance reports • Unique Device Identifier (implantable devices) 	<ul style="list-style-type: none"> • MedEffect • Bill C-17 (before the Canadian Senate) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilance System • Unique device identifier • CE conformity approval • EUDAMED (non-public database) • Unique Device Identifier (implantable devices) 	<ul style="list-style-type: none"> • Follow-up evaluations • Medical Information for Risk Assessment Initiative Project for implantable devices (MIHARI) • Japanese Registry for mechanically assisted circulatory support (J-MACS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Post-market Transformation Initiative • Sentinel Initiative • MAUDE • MedWatch • Unique Device Identifier (implantable devices)

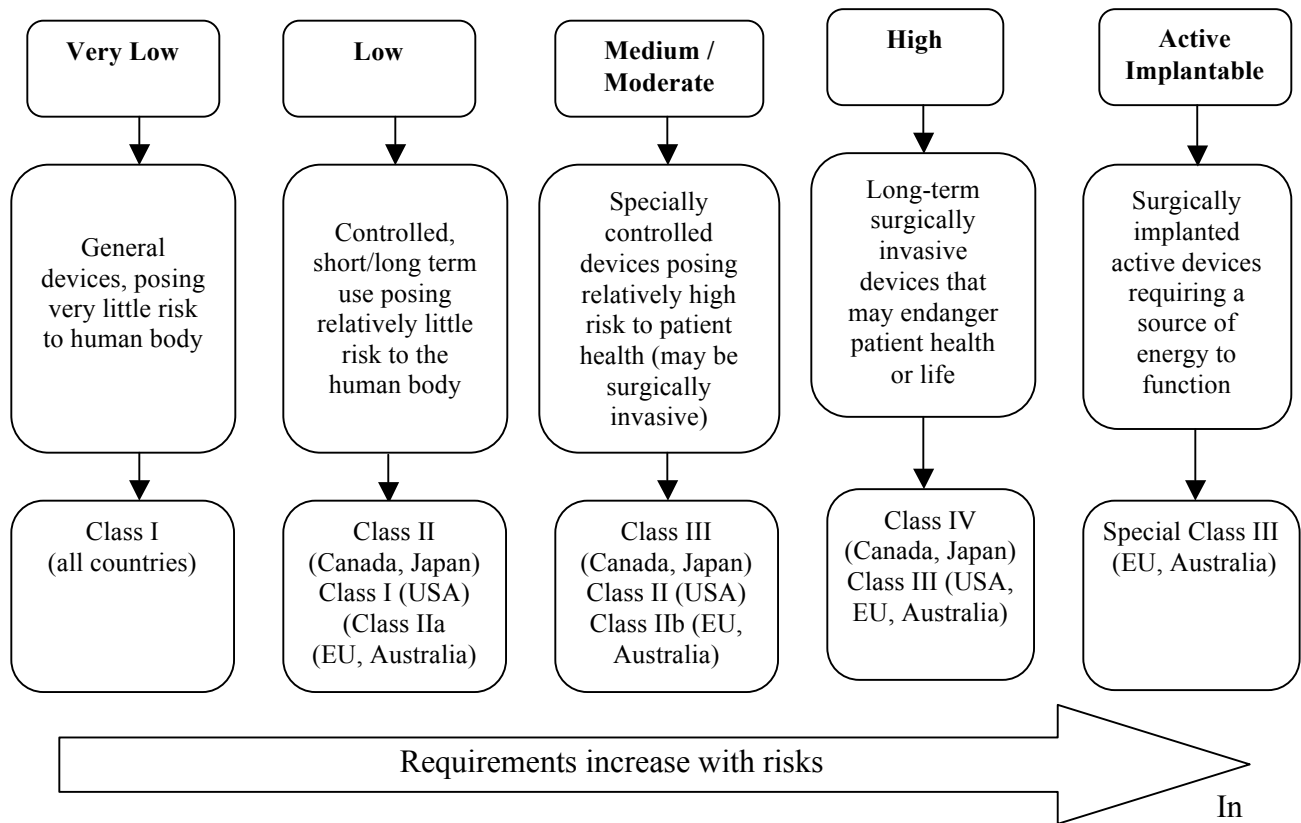
Despite the success of the GHTF in harmonizing national regulatory requirements, there has been a notable increase in alerts and recalls of high risk MD in recent years, notably in the US and in Europe. For example, Heneghan and colleagues (2011) reported that between 2006 and 2010, there was 1220% increase (62 in 2006 vs. 757 in 2010) in safety notices in the United Kingdom, nearly half of which concerned high risk MD with a probability of causing serious adverse health consequences (Heneghan et al 2011). There are thus still serious problems with national regulatory review, both in premarket assessment and evaluation and in post-market surveillance.

Pre-market risk assessment

To evaluate devices before they enter the market, all national regulatory systems have adopted a risk classification approach (see Table 1). This classification is based on the intended purpose and use of the MD, its potential hazards, and the appropriate controls that need to be implemented to ensure a device's safety and effectiveness (French-Mowat and Burnett 2012). It is understandable that low risk devices such as bandages and examination gloves would obtain easy clearance before being approved for market; and to speed patient access to such low-risk MD, some may even be exempted from pre-market review. But these low risk devices are still subject to post-market oversight (i.e., good manufacturing requirements, factory inspections) because they are not free from possible malfunctions or potential adverse events. On the other hand, high risk MD such as orthopaedic implants, pacemakers or brain stimulators clearly require much closer scrutiny, and their manufacturers must provide "reasonable" evidence of their products' safety and effectiveness.

When filing an application for a licence to market medium and high risk devices, manufacturers are normally required to demonstrate that they meet internationally accepted standards in the design and manufacturing of their MD, i.e., ISO standards (Johnson 2012). To be approved, a MD should satisfy specific requirements with regards to potential risks defined according to their severity ranging from negligible (hence acceptable) and marginal, to critical or catastrophic (thus intolerable) for a patient's health or life. This classification system is based on a series of factors, including: how long the device is intended to be in continuous use, the duration of contact in/on the affected body part, whether or not the device is invasive or requires surgical intervention, and whether the device is active or non-active implantable. Table 2 summarizes the main MD specifications related to MD national classification.

Table 7: Medical device classification



In principle, harmonization should facilitate the development of international best practices that ensure safety and effectiveness of MD before and after entering the market, in standards regarding how clinical evidence is reported and examined, including clinical trials registration and the public release of results (Lexchin 2011). Such initiatives should not be limited to classification, or a matter of assisting manufacturers in filing documents across regulatory authorities or a means to eliminate trade barriers for the device industry, or a means to reduce the time to market for a device (Lamph 2012; Kaushik et al 2010). As is the case for pharmaceutical drugs, regulatory harmonization is a matter of public health (Lexchin 2011).

Unfortunately, those current systems are still not fully harmonized across the GHTF founding members, and many weaknesses remain in their control of medium to high risk MD. In pre-market review in the US, for example, MD need only demonstrating “reasonable assurance of safety and effectiveness”, and for which conditions the anticipated benefits outweigh the risks associated with their use; by comparison, pharmaceutical drugs are required to show

“*substantial evidence* of safety and effectiveness” to get approval (Sweet et al 2011; Hines et al 2010). The same situation is observed in Europe, where the pre-market clinical assessment for high risk MD is not comparable to that for pharmaceutical drugs because for MD clinical efficacy is usually not part of pre-market assessment (Hulstaert et al 2012).

It is estimated that high risk MD account for less than 5% of the many thousands of devices on the market, internationally. In the US, out of the 8,000 new MD marketed each year, only 50 to 80 are Class III (Dhruva & al 2009). Similarly, in its last regulatory review of performance for pharmaceuticals, biologics and MD, Health Canada reported that out of the 4,896 MD applications, only 112 involved Class IV devices (Health Canada 2005). Nonetheless, while they may represent a small percentage of all the MD on the market, because high risk MD are very often used in treatments of last resort, any failure on the part of regulatory evaluation and oversight can have a significant impact on patients and on health expenditures, and potentially undermine the public’s confidence in regulatory authorities.

Challenging issues in US regulations: The 510(k) expedited review process

One aspect of MD regulation that is unique to the US, and that merits particular attention, is the 510(k) expedited pre-market review process (based on a federal law passed in 1976 and amended in 1990 and 1997) (Sweet et al 2011; Emergo Group 2012). Many in the medical and scientific communities have criticised this “fast track approval” of MD because of the numerous problems (i.e., failures, recalls) encountered over the past years related to devices approved under this approach.

Manufacturers filing through the 510(k) process do not have to provide proof of safety and effectiveness data for human use if they claim that a device is “substantially equivalent” to an already approved device, called the “predicate”. This process was first intended for medium risk MD, but over the years many high risk devices have also been approved under this process, when in fact they should have been gone through the more stringent Premarket Approval Application (Table 3). A 510(k) clearance requires manufacturers to notify the FDA 90 days in advance of an intention to market a new product that is substantially equivalent to an already approved predicate device (Blake 2013). Not only is it easier for manufacturers to

obtain approval for a new device under the 510(k) process, but it is also less expensive: for example, in October 2013 premarket application fees under 510(k) were US\$5,170 (standard fee) or US\$2,585 (small business), while for the more rigorous Pre-Market review Approval (PMA) application, fees were US\$258,502 (standard fee) or US\$4,640 (small business) (FDA 2013).

Table 8 : Pre-market FDA ruling concerning approval process

Premarket notification 510(k)	Premarket Approval Application (PMA)
<ul style="list-style-type: none"> • Submitted to the FDA by the device sponsor/manufacturer 90 days before marketing commences for any Class I or Class II device intended for human use for which a PMA is not required • Most Class I devices are exempt from the 510(k) requirement • Could be filed by sponsor/manufacturer for a Class III device provided that the device is claimed to be at least as safe and effective as a substantially equivalent device legally marketed (the ‘predicate’): has the same intended use, the same technological characteristics or different characteristics that do not raise new questions about safety and effectiveness; demonstrates that the device is at least as safe and effective as the legally marketed device • Substantial equivalence does not mean the new and predicate devices must be identical; this is established according to intended use, design, energy used or delivered, materials, chemical composition, manufacturing process, performance, safety, effectiveness, labelling • Review timeframe: 3-5 months 	<ul style="list-style-type: none"> • The most stringent type of device marketing application required by the FDA; for Class III devices (high risk) involving any new concept or innovative technology for which there is no predicate, i.e., for which there is no substantially equivalent legally marketed device, or no substantially equivalent Class I or Class II device • Applicants are usually the persons (entities) who own the rights, or otherwise have authorized access, to the data and other information to be submitted in support of FDA approval • A complete set of design control documents are expected as part of the PMA submission, e.g., summary of safety and effectiveness non-clinical and clinical data, risk assessment, quality plan, device-specific detailed information, manufacturing methods, labelling information, quality system requirements • Device is evaluated according to sufficient valid scientific evidence to assure safety and effectiveness for its intended use, i.e., involving well-controlled investigations for the targeted population • Manufacturers should perform quality control audits • Review timeframe: 12-24 months

Source: FDA 2013 (<http://www.fda.gov>)

Numerous high risk MD have been approved through the 510(k) clearance process (Campillo-Artero 2013). Between 2003-2007, up to 228 high risk MD won FDA approval without a close scientific review, i.e., without providing any appropriate clinical data, if any data at all (Government Accountability Office 2009). A study by Zuckerman and colleagues (2011) found that 71% of the high risk devices recalled in the US between 2005 and 2009 were given market approval through the *510(k) notification process*, including cardiovascular, intravenous infusion, anaesthesiology, and neurologic devices (Zuckerman et al 2011). In one striking

example, Medtronic's Sprint Fidelis Leads – cardiac electrodes for implantable defibrillators – had been approved by the FDA in 2004 without any premarket clinical testing, and were then recalled in 2011 because the leads could fracture, resulting in serious injuries and even some deaths (Redberg 2011). Another example is the Birmingham hip, an all-metal hip replacement that Johnson & Johnson's DePuy Orthopaedics claimed was substantially equivalent to other models, and so received clearance for marketing without conducting formal clinical trials to demonstrate safety and efficacy (Heneghan et al 2012). After thousands of complaints and lawsuits due to device failures, and after having been implanted in almost 100,000 people, the device was recalled in 2010.

Cardiovascular devices were among those MD most often recalled, with one study showing that between 2005 and 2009, 65% of such devices were approved after only a single clinical trial (Dhruva et al 2009). Another study showed that most high risk cardiovascular devices were approved in the US without presentation of comparative effectiveness data (Chen et al 2012). Among the 78 cardiovascular devices approved in the US between 2000 and 2007, clinical findings from only a third of these had come from randomized trials (Dhruva et al 2009). Further, a study by Boudard and colleagues (2013) revealed that more than half of 215 studies seeking to quantify the level of evidence available for innovative MD included fewer than 30 patients.

In face of the numerous recalls of high risk MD, the US Institute of Medicine called for the elimination of the 510(k) process (IOM 2011), while Zuckerman and colleagues (2011) called on the FDA to strengthen its authority to use special controls for 510(k) devices as those they use for PMA devices (Zuckerman et al 2011). In response to these and other critiques (Redberg 2011), the FDA launched a review of the process to make it more efficient and to ensure the enforcement of standards for review, particularly for high risk MD. In August 2012, the FDA released a draft 510(k) guidance *Refuse to Accept Policy for 510(k)s* (FDA 2012) to clarify current premarket notification practices. The goal was to assist device manufacturers in better understanding (through checklists) which types of information the FDA needs to conduct a thorough review of a new device, or new intended use of a device, prior to being considered for a more substantive review, especially when a new device is claimed as

“substantially equivalent”. Later, the FDA published guidance to improve device review practices (FDA 2012), to fulfill commitments announced in 2011 in the Center for Devices and Radiological Health (CDHR)’s Plan of Action (FDA 2011), among which some address the quality and consistency of review standards of 510(k) applications. Initiatives were announced to improve guidance and training for reviewers and industry on the standards and clinical/technical data requirements for approval and clearance under 510(k), through clarification of misunderstandings of the standards for clearance (e.g., definition of a “substantial equivalent device”, “intended use” vs. “indications for use”, type of clinical data and technical data to be provided).

Adaptive Licensing: A better approach for high risk MD?

The particularities of the 510(k) are specific to the US device regulation process. None of the other GHTF member countries have anything equivalent, nor do have the implementation of such a process on the agenda, even in the long term. Nonetheless, there are other approaches that could potentially speed-up the approval process of high risk devices while still guaranteeing safety and effectiveness. Specifically, some form of “conditional approval” could be a promising approach to facilitate early access within current regulatory frameworks but without compromising patients’ safety.

Health Canada started along the path to implementing just such an initiative in 2007, when it announced that it had developed a framework to improve the regulation of drugs, i.e., the Progressive Licensing Model, by providing guidance regarding premarket pharmaco-vigilance and therapeutic effectiveness management regulatory requirements (Yeates et al 2007; Health Canada 2007). Although no mention was made at the time about expanding this to MD, existing problems with the approval of high risk MD certainly provide grounds for justifying an extension to devices. To improve post-market surveillance practices for the sale or use of any “therapeutic product”, in 2008 the Canadian government introduced Bill C-51, which had a particular focus on regulating natural health products, and promoted a “life cycle” regulatory approach for any health product (including drugs) (Parliament of Canada 2008; Tiedemann 2008). Because of controversy about this proposed legislation, the Bill was never adopted.

Health Canada chose instead to move on in enforcing measures at the post-market surveillance level for any therapeutic product, including medical devices, through Bill C-17 (mentioned above), recently adopted by the House of Commons and pending approval by the Senate (Parliament of Canada 2014). The many amendments that this Bill will bring to the Canadian *Food and Drugs Act* will enable Canada to implement a more proactive approach at the post-market assessment level, instead of the current “wait and see for adverse events” approach to reporting (discussed in more detail below).

Representatives of the FDA and the European Medicines Agency have discussed the opportunity to adopt an approach based on a provisional approval concept (or conditional marketing authorization), i.e., *Adaptive Licensing* (Eichler et al 2012; Oye et al 2013). The intent of such a process is to enable better-informed decisions based on iterative phases of data gathering and marketing authorizations throughout the drug development process. A corresponding approach could be extended to MD, but however promising this might be, it will still meet numerous challenges. Prime among these challenges is the need for the key stakeholders (i.e., regulators, industry, payers, healthcare providers) to openly share information regarding safety and efficacy data – along with the potential economic impact of MD reimbursement rates, which is essential information for effective HTA and for informed decision making by third party payers - to avoid the perception that adaptive licensing means lower standards of efficacy, safety and/or quality of a device (Savic 2013; Eichler et al 2012). Further, the very specific development path of MD – i.e., iterative process based on constant R&D in close relation with clinical practice; reactive to other scientific advances (e.g., new materials, advanced engineering); short product life cycles – can raise additional challenges with regards to off-label use (when and under what conditions is this ethically permissible?), and the term and duration of patents and exclusivity periods (Eichler et al 2012). As such, adaptive licensing may constitute a promising and flexible approach to integrating potentially beneficial but still risky MD into healthcare provision, while also addressing the pricing and conditions of reimbursements (an important issue for third party payers, clinicians, and patients); but attention must also be given to implementing measures to educate healthcare providers and the public so that they understand the inherent uncertainties that will remain with regards to any MD approved through adaptive licensing.

Other National Regulatory Improvements

In September 2012, following harsh criticisms with their existing process, the European Commission issued a proposal for significant amendments to the existing regulatory framework concerning the approval of MD, particularly with regards to traceability, safety and clinical performance (European Commission 2012). The proposed EC regulations (instead of Directives) would shift to a “pre-market authorization” approach in order to better examine uncertainties and ensure transparency (e.g., a central registry for clinical studies) and traceability (e.g., Unique Device Identification) for certain mostly high risk MD, including implants or other invasive products used for cosmetic purposes, or products that do not serve a medical purpose such as non-corrective contact lenses.

EUCOMED (www.eucomed.be), an industry association representing the European medical technology industry in Europe, fought this reform, claiming that it would kill innovation, and so asked for substantial modifications (EUCOMED 2013). The European Commission has, nonetheless, kept its focus on toughening current requirements (especially for high risk MD) to ensure that MD undergo more stringent safety and efficacy assessment by Special Notified Bodies. In September 2013, the European Parliament’s Committee on the Environment, Public Health and Food Safety (ENVI) voted in favour of a new and more stringent regulatory framework that would require some devices to go through a pre-market assessment process with the European Medicines Agency (EMA). Based on what is currently the norm in drug development, one measure being promoted in the EU at the level of premarket safety-effectiveness assessment is the adaptive design of early phase clinical studies. Based on accumulated data, pre-specified modifications (e.g., to the number of subjects, endpoints, trial duration, patient population) are allowed during the course of a trial, a path which, according to Mahajan and Gupta (2010) would not compromise validity and integrity of the trials. The purpose of such an approach is to allow researchers to modify or redesign a trial while it is still ongoing (Chow 2014). Albeit the many benefits of such an approach, some argue that significant ethical concerns need to be considered (e.g., loss of clinical equipoise, lack of processes for adequate informed consent, conflict between research and clinical care goals) (Saxman 2014).

Besides the EU, Australia is also moving rapidly to improve its regulatory process due to recognised problems with their existing system; between 2000 and 2011, 6,812 incidents involving MD were reported to the Australian Therapeutic Goods Administration (TGA), including 295 deaths and 2,357 serious injuries (McGee et al, 2012). Although, McGee and colleagues' study does not describe which types of device were the most often involved, these findings lead one to conclude that there are important flaws in Australian premarket approval practices, particularly with regards to the way evidence is reviewed to ensure MD safety, quality and efficacy. The TGA recently announced its intention to develop a series of reforms to MD regulation with the aim of increasing premarket assessment requirements concerning high risk and especially implantable devices (TGA 2013). The TGA has also proposed reclassifying some types of MD from medium to high risk (e.g., hip, knee and shoulder joint replacement implants).

As for Japan, the last modifications to regulatory requirements for drugs and devices date back to 2005, one year after passing a new *Pharmaceutical Affairs Law* (PAL) and creating the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), the purpose of which was to harmonize Japan's requirements with international standard practices. In 2011, the Japan Federation of Medical Device Associations asked for more specific regulations to take into account the characteristics of MD. In December 2013, the Japanese Parliament passed legislation revising the PAL – which was also renamed the *Pharmaceutical and Medical Device Law* – to officially separate Marketing Authorization Holders for pharmaceuticals and devices, and also to put a greater focus on safety and quality management systems, including greater involvement of the country's Ninsho review system with regards to some classes of MD. Interestingly, this new Law introduces a definition of new medical products that contain stem cells, which would be defined as regenerative medicine products. Final implementation of the Law is set for November 25, 2014.

While the US, the EU, Australia and Japan are tightening their controls over high risk devices, it is not clear that the current regulatory framework in Canada is sufficient for new and emerging technologies (Pastner 2009; Alpert 2007). Striking examples of innovative but potentially problematic high risk technologies include those at the brain-computer interface

(e.g., wireless implantable neural prosthesis to translate neural signals from the brain) (Song et al 2009), active systems for improving memory of Alzheimer's patients (Assaf and Jog 2013), and implantable microchips such as radio-frequency identification (RFID) that could be used for tracking people (Rotter et al 2008) or accessing secure sites (Graafstra 2007). Except for developing in 2011 an electronic submission pilot program for medium and high risk device licence and licence amendment applications, it seems that since 1998 Health Canada has not examined premarket review practices for MD. But, as we will explain later, at the post-market level, the Canadian government chose to amend the *Food and Drugs Act* to enforce Health Canada's powers related to adverse event reporting.

Pre-market Effectiveness Assessment

Even the most robust regulatory process and risk classification system will be incomplete if it relies solely on premarket review, because this process cannot identify or predict all potential adverse outcomes, such as unanticipated reactions to biomaterials or drugs, or unexpected device performance issues (Rao et al 2008). Medical devices are engineered to perform certain functions, according to specific performance and safety requirements in order to provide the desired therapeutic effects for a specific intended use. But unlike the control point for approving drugs which is based on four phases of clinical trials – phases I to III (pre-market), and phase IV (post-market) that often involves thousands of research participants – many MD may not be subject to clinical trials, nor tested on large patient populations. As already mentioned, MD manufacturers have to demonstrate that the risks associated with the use of their device have been investigated and found acceptable when weighed against the benefits for the intended patient population, meet international quality standards for the clinical investigation of MD for human subjects (ISO 14155), and comply with all appropriate requirements when conducting clinical investigations to assess the safety or performance of MD for regulatory purposes (Donawa 2010).

Randomized controlled trials (RCTs) remain the gold standard for regulators, and are the norm for pharmaceutical drugs; but for many MD this approach has serious limitations. RCTs may be inappropriate when the device addresses a small patient population or when the assessment

of performance requires a long-term follow-up (e.g., for orthopaedic implants). As for drugs, when a target patient population is relatively small and vulnerable, there may be no appropriate standard treatment for use as a control, something that is often the case when the device or drug under investigation is a treatment of last resort. In the case of implantable devices, using a placebo arm in a clinical trial would necessitate the use of sham surgery, which is invariably unethical (Newman 2004; Li and Yue 2008). The choice of comparator or control arm raises significant ethical and practical issues: how could one justify implanting a placebo Vagus Nerve System (VNS)? What other medical treatment or technology could be compared with a cochlear implant or DBS? Further, the clinical success (and thus the validity of the assessment) of implantable MD such as hip or knee replacement prostheses, pacemakers, and even DBS systems may have a great deal to do with the skills of the surgeon involved and the patient selection criteria. Thus, findings from clinical trials may not provide an accurate balance of harm and benefit for the broader patient population that will encounter these devices in standard clinical practice (Friedman et al 2010).

Table 4 shows key similarities and differences between the device and drug sectors at the level of the premarket evaluation process, in the follow-up of a filing application from regulators and manufacturers.

Table 9: Comparison of Standard Regulatory Premarket Conformity Assessments for Medical Devices and Pharmaceutical Drugs

	Manufacturer		Regulator	
	<i>Device</i>	<i>Pharmaceutical</i>	<i>Device</i>	<i>Pharmaceutical</i>
Filing and Review	<ul style="list-style-type: none"> • Device classification (risk-based) • Device description (design input) • Full technical documentation (device specification, production, and process, patent description) • Intended use (label) • Clinical evidence of safety and efficacy (clinical data from in-vitro, in-vivo animals data) <p align="center">↓</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protocol clinical review (“first-in-human clinical trials with patients”) <p align="center">↓</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Drug description (medical class [e.g., antidepressant], active pharmaceutical ingredients) • Drug name and structure (physical and chemical characteristics, chemistry pharmaceutical method and control manufacturing, appearance, molecular weight, drug packaging and design) • Intended use (label) • Non-clinical pharmacokinetics, bioavailability, microbiology • Pilot background studies (animals in-vivo) • General investigation plan (Phase I for safety and dosage, Phase II for effectiveness and side effects, Phase III for safety and efficacy) <p align="center">↓</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Device classification validation • Design validation (production, manufacturing) • Audit/Inspection • Studies/Statistical findings to prove or not prove efficacy for intended use <p align="center">↓</p> <ul style="list-style-type: none"> • Process review and validation (device achieves performance for intended use), or • Request for new trials (±100 patient volunteers) <p align="center">↓</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Drug validation <p align="center">↓</p> <ul style="list-style-type: none"> • Design (production, manufacturing) • Audit/Inspection • Study hypotheses/Statistical findings proves (or does not prove) efficacy for intended use <p align="center">↓</p>

Trials	<ul style="list-style-type: none"> New trials (randomized/placebo) 	<ul style="list-style-type: none"> Phases I, II, III trials Randomized/Placebo trials 	<ul style="list-style-type: none"> First-in-human clinical trials authorization (\pm 20 patient volunteers) 	<ul style="list-style-type: none"> Phase I clinical trials authorization (>100 healthy subjects) Process review and validation (drug achieves performance for intended use) Phase II clinical trials authorization (100-500 patient volunteer subjects) Process review and validation (drug achieves performance for intended use) Phase III clinical trials authorization (1000-5000 patient volunteers)
Approval	<ul style="list-style-type: none"> For market launch (or re-examination filing) timeline: \leq 2 years 	<ul style="list-style-type: none"> For market launch (or amended application) timeline: \leq 5-10 years 	<ul style="list-style-type: none"> For intended use (or denied) 	<ul style="list-style-type: none"> For intended use (or denied)
Post-market	<ul style="list-style-type: none"> Studies in real world practices 	<ul style="list-style-type: none"> Phase IV studies (real world practice) 	<ul style="list-style-type: none"> Manufacturers' reporting Recalls, advertisements, bans 	<ul style="list-style-type: none"> Manufacturers' reporting Warnings, recalls, bans

There may also be situations in which trial findings introduce bias into the assessment process due to problems with recruitment. For example, patients who are “the best candidates” (i.e., most likely to respond positively), or individuals from relatively homogeneous study populations, may be preferentially recruited into active or control groups, thereby favouring findings of positive device performance (Dhruva et al 2009; Blake 2013). Conversely, an inability to recruit certain groups (e.g., women, people aged 65 years and older) may produce inaccurate safety and effectiveness findings when the results of studies are generalised across a treatment group. For example, a study by Inacio and colleagues (2013) found dramatic safety concerns for women who received hip implants, with risks of failure 29% higher for women than for men because men were over-represented in the pre-market clinical studies (women generally have smaller joints and bones than men). This situation could introduce gaps in the

data because of very low enrolment of some patient populations in early pivotal studies (Dhruva and Redberg 2013; Cusack et al 2013).

In practice, many device trials – even for high risk devices such as cardiac pacemakers, stents, or DBS – move almost directly from feasibility to pivotal research, sometimes because randomization is simply unethical (e.g., use of placebos or sham surgery), or because evidence can come from sources other than well-controlled clinical studies. The approval of MD is thus often based on evidence from short-term, non-blinded or non-randomized studies involving small cohorts of patients that are rarely large enough to detect low-incidence effects (Lenzer and Brownlee 2010). Often, rare adverse events can be observed only after the long-term real-world use of an MD. For example, it took years after approval to observe and document late-adverse events with the implantation of drug-eluting stents (Kong et al 2008). Findings from a study that examined the type of evidence used by the French National Authority for Health for implantable MD, prior to marketing, show that the level of evidence was in fact low, often based on insufficiently robust studies (Huot et al 2012). As such, it is often not possible to identify from the premarket clinical studies all performance defects or low frequency failures (Hauser 2012; Blake 2013), or have accurate evidence concerning the safety and effectiveness of long-term use of a device (Wise 2011).

Demonstration of device performance at the level of premarket assessment thus does not necessarily mean proof of its clinical safety and efficacy at the post-market level (Hulstaert et al 2012). The result of such limited pre-market clinical evidence is that once an MD is approved, there may still be substantial uncertainties regarding the safety and effectiveness of the device in clinical practice (Cohen 2011). Clinicians employing such devices must then rely on their individual clinical experience and adverse events notifications to regulatory authorities to judge which MD is appropriate for their patient. High risk MD, and more particularly implantable and surgically invasive MD intended for long term use, require more comprehensive and robust evidence at the premarket level. To do so, manufacturers must be required to produce better and more accurate clinical data.

Post-Market Regulatory Practices

The evidence required for regulatory approval must show that a MD will perform as intended in a defined population when used for a very specific intervention. But, unlike drugs, and for the reasons discussed earlier, MD are often much less likely to have demonstrated clinical safety prior to being marketed. We may think that once on the market, MD would then be subject to various (and rigorous) forms of post-marketing surveillance practices, specifically with regards to adverse events reporting, to ensure adequate performance in the clinical practice environment (see Table 1). Unfortunately, it seems that post-market surveillance mechanisms also prove deficient in capturing unexpected adverse outcomes or in measuring performance outcomes (Sharma et al 2013). In Europe, for instance, clinical performance of high risk MD is still not subject to any premarket authorization by a regulatory authority, as these devices are only subjected to a conformity assessment; to enter the European market, they must comply with the relevant legislation (i.e., Directive 93/42/EEC applicable to MD, or with Direction 90/385/EEC for active implantable devices) (Campillo-Artero 2013). The weaknesses with such a system were highlighted by an international scandal in 2012 involving the French company Poly Implant Prothese (PIP), manufacturer of silicone breast implants. For several years, PIP had used an industrial silicone gel commonly used as a mattress filler, instead of the medical grade silicone approved by EU regulators (Beardsley 2012; Smith 2012; Piotrowski 2012). The result was that in spite of existing MD regulations and oversight, hundreds of thousands of women around the world were implanted with a dangerous device that then had to be removed. The time has come, we argue, to move towards more stringent regulatory requirements for risk and evidence assessment of high risk MD.

Post-market surveillance mechanisms have taken on increasing importance in recent years. Regardless of the rigour of the premarket review process, it would be unrealistic to expect the prediction of all possible device failures or incidents arising from device use. It is through real-world use that unforeseen problems related to safety and effectiveness can be detected (Cheng 2003). It is important, then, that regulators monitor how a device actually performs once it is used with large patient populations, i.e., once it is approved for marketing. National regulatory authorities and manufacturers keep track of the manufacturing and the use of

devices, for example, through inspections of manufacturing establishments, collecting and reporting device failures, and adverse events reports communicated by manufacturers, healthcare professionals, healthcare facilities and even patients. Regulatory authorities should also monitor and assess scientific and medical information about the consequences of incidents and potential risks a device may pose, in order to issue warnings in a timely manner or remove a device from the market (Auditor General of Canada 2011; Wright and Datlof 2010).

Post-approval/market inspections should normally be conducted during the first year following approval with the goal of ensuring manufacturers' compliance with regulations regarding manufacturing practices and labelling requirements. But there have been notable lapses on the part of regulatory authorities in performing such oversight. In the US, for example, devices approved under 510(k) notifications do not generally require premarket inspections or post-market studies for clearance (US GAO 2009; Zuckerman et al 2011); and even with the increased use of the 510(k) process for high risk devices (instead of the PMA process), the FDA has not been conducting thorough inspections of manufacturers' facilities (Zuckerman et al 2011), or within the required statutory time-limit (US GAO 2009). The situation in Canada seems to be similar; in 2011, a report from the Auditor General noted that Health Canada had still not determined how often establishments should be inspected: Health Canada does not know whether it is doing too many or too few inspections in a given year (Auditor General of Canada 2011).

Another challenge concerning post-market practices has to do with the reporting of incidents or adverse events associated with the use of MD, especially high risk MD. Incident reporting is a major source of data for post-market risk assessment and essential to understand the long-term benefits and risks in real-world practices. In the case of high risk MD – some of which are being implanted for long-term use, if not permanently – problems with safety and effectiveness that are not captured at the premarket level due to short-term and small-cohort clinical studies, may only appear after a substantial period of time, when the patients receiving devices that may differ from those retained in the pre-approval studies (Dhruva and Redberg 2013).

Yet, while it is compulsory for manufacturers to report any incident to national regulatory authorities, manufacturers can decide when a negative outcome is unrelated to a device (Dhruva and Redberg 2013). Further, reporting adverse outcomes remains voluntary for healthcare facilities, healthcare professionals, and patients, which should raise concerns about the accuracy and completeness of adverse incidence data. For example, patients may not even know that they can report device problems to the manufacturer and/or government health authorities (Blake 2013). Reporting from healthcare providers is also significantly lacking. In 2009, the Office of the Inspector General of the US Department of Health and Human Services (DHHS) reported that only 6% of adverse event reports came from healthcare providers and users (US DHHS 2009); this figure is similar to findings in other countries, with 10% in Canada (Health Canada 2007) and 12% in Australia (McGee & al 2012) of adverse outcomes submitted by healthcare providers. Moreover, there is no routine or systematic review of reported adverse events, so it may take time before regulatory agencies publicly disclose these; Dhruva and Redberg (2013) report the case of the Bard inferior vena cava (IVC) filter that accumulated 921 adverse event reports before the FDA made these public.

Nonetheless, as already mentioned, a significant increase in adverse event reporting has been observed in recent years. For example, in the US, adverse event reports rose from 57,000 in 2003 to more than 207,000 in 2009; in 2003, 27% of adverse event reports were associated with Class III devices, but by 2009 this figure had grown to 40% (FDA 2011). In Australia, 47.5% of the 6,812 incidents involving MD that were reported between 2000 and 2011 were not investigated (McGee et al 2012). Health Canada does not have a better performance according to a report from the Auditor General of Canada (2011), because it fails to assess whether incident reports on specific devices have been reviewed according to the risks identified or that incident reports are reviewed in a timely manner. Under-reporting as much as under-assessment of adverse events has important consequences for the patients affected by these device failures, for their clinicians who must find alternative therapies, and for regulators who may lack up-to-date data to identify the causal factors and thus determine an appropriate response (McGee et al 2012; Videnovic & al 2008). Finally, the early detection of device failures or negative outcomes may save hundreds if not thousands of patients from being exposed to unnecessary risks and painful complications.

Adverse events reporting does not, however, always allow for the quantification or understanding of the nature of the risks involved with a particular MD. The ability to make causal associations between the use of a specific technology or drug, and the frequency of known or new reactions (Mackay & al 2005), may be extremely difficult. Post-market studies may thus be a particularly important tool for post-market surveillance practices because they can assess device performance and safety, detect problems, and monitor conditions of use once a device enters the market. For example, patient-reported outcome studies may provide information about patient perspectives and experiences (Macefield 2013). Information about performance of approved devices generated from post-market study data could be an important means of identifying trends and use in clinical settings, and thus provide a better understanding of appropriate follow-up that may be needed in certain circumstances (Yeh et al 2011), e.g., when not sufficiently supported by premarket clinical data (Rothenberg and Levy 2012) or because patients enrolled in post-market studies may have different characteristics and outcomes from those who participated in pre-approval clinical studies (Dhruva and Redberg 2013). Longer clinical experience may help identify unforeseen concerns or low-frequency failures or outcomes (Kramer et al 2013; Hauser 2012). Finally, findings from post-market studies may become useful for HTA agencies when they have to review new devices or on-the-market devices and issue recommendations about their coverage (i.e., use and reimbursement) within the healthcare system.

Discussion

Current practices for high-risk devices, at the pre-market and post-market levels, raise major ethical issues, primary among these being patient selection and informed consent. For instance, in pre-market clinical trials, the patients to be selected must meet very specific criteria of acceptability to be considered eligible; the aim is to reduce risks and mitigate adverse events, and also to optimize the risk-benefit assessment for the intended use of a high-risk device for which a manufacturer is seeking a licence. When women, children, ethnic minorities, or aging populations, for example, are underrepresented, resulting safety and effectiveness assessments may compromise generalizability once the device is approved and

introduced as standard clinical practice (Kramer et al 2010; Egleston et al 2010; Giacomini and Baylis 2003; Dhruva et al 2011; Ranganathan and Bhopal 2006; Inacio et al 2013).

The free and informed consent of patients/research participants may also be problematic, because those people who need to use or have implanted a high risk device are most often accessing these technologies as last resort procedures following the failure of other treatments or medications (Bruce 2013). But while these patients may be severely ill or even incapacitated, with many experiencing a very poor quality of life, they may still be capable of understanding that they are undergoing surgery and participating in a research trial (Grant et al 2014). Their vulnerability does not mean that they are incapable of making informed decision. Nonetheless, this vulnerability could affect their judgment with regards to how they understand the actual and potential risks of a procedure, and they may also overestimate the anticipated benefits. Because they are desperately seeking to improve their quality of life and capacities, to improve their family and social life, or even to get back to work, they may misunderstand the impact of post-surgery long-term care monitoring, and the possible complications or discomfort of implanted devices such as DBS or cardiovascular devices (Grant et al 2013; Bruce 2013).

The challenge, then, is striking a realistic balance between patient/research participant hope and interest in benefiting from a new or still experimental MD, and a fair evaluation of the risks associated with such an intervention; it is the ongoing problem of preventing undue influence or therapeutic misconception (Henderson et al 2007; Lidz and Appelbaum 2002). In part, attention by clinician-researchers to core principles such as beneficence/non-maleficence and respect for patient/participant autonomy can help ground a healthy therapeutic alliance between patients/participants and clinician-researchers, so that the patients' goals, experiences and preferences are discussed and weighed against the potential risks and benefits associated with the intervention and its follow-up, especially when clinical safety and efficacy have not yet been demonstrated (Bruce 2013; Hulstaert et al 2012).

Difficulty in accessing all findings from clinical trials, at both the premarket and post-market levels, is another issue posing important challenges for the clinical obligation of

beneficence/non-maleficence. As much for devices as for drugs, the fact that many industry funded clinical trials still go unpublished can introduce significant biases that influence the strength of the research findings, thereby affecting scientific progress and the conclusions that can be drawn for clinical practice. This can pose a threat to human health (Fanelli and Ioannidis 2013), because physicians as much as patients are then denied access to a full body of current scientific evidence, which is of utmost important for informed consent and good clinical judgment (Portalupi et al 2013). Failing to publish clinical findings compromises the ability of clinicians, patients, and policy makers to make informed decisions about healthcare (Smyth et al 2010); and it may constitute a breach of the obligation to inform people who have agreed to participate in a trial and who expose themselves to the risks of experimental interventions (Gross 2010; Jones et al 2013). Some scholars have even gone so far as to argue that the underreporting of research findings is in itself unethical and should be regarded as a form of scientific misconduct (Chalmers et al 2013).

Current regulatory requirements do not, however, ensure public access to all data coming from studies performed by manufacturers, even when posted to public registries such as ClinicalTrials.gov. Findings from a study that examined 137,612 records from ClinicalTrials.gov merged with 19,158 PubMed records showed that fewer than 15% of completed studies registered in this database had published results (Shamliyan and Kane 2014). Further, Gordon and colleagues (2013) showed that when trials were sponsored by government or non-profit organizations, results were more likely to be published. But it remains that studies with significant or positive results (as compared to negative results) are more likely to be published and accessible to the scientific and clinical communities, thereby creating a risk of positive bias (Song et al 2010; Hopewell et al 2009). The usefulness of ClinicalTrials.gov database is undermined when many registered trial findings remained unpublished; we may suspect that this is the case when trials are sponsored by industry, who have a vested interest in only publishing positive findings associated with their products (Bourgeois et al 2010; Jones et al 2013). Furthermore, like the pharmaceutical industry, the MD industry may also be biasing clinical research, for example, through the choice of comparator agents, and the publication of positive trial findings to the exclusion of negative results (Lexchin 2010).

In response to this systemic problem, the AllTrials campaign (www.alltrials.net) – an initiative launched in January 2013 involving Bad Science, *BMJ*, Centre for Evidence-based Medicine, Cochrane Collaboration, James Lind Initiative, *PLOS* and Sense About Science – is campaigning for the mandatory registration of all clinical trials performed throughout the US and EU member states, and the public disclosure of full study findings to the medical community and to patients. Such a process could help ensure that clinicians and patients are not misled about the benefits and risks of a drug or device, could enable regulatory bodies to detect potentially important problems with a new technology (AllTrials 2013), contribute to research planning and promote more rational use of drugs and MD (Gøtzsche 2012). In December 2013, the EU Member States’ Committee of Permanent Representatives endorsed a provisional agreement towards the development of a public EU database set up and run by the European Medicines Agency; the purpose of this database is to make mandatory the registration of all trials carried out in the EU, with a summary of results for all trials to be submitted one year after the end of each registered trial. Clinical study reports should in general no longer be considered confidential commercial information, and fines are to be imposed by member states for non-compliance with the transparency requirements (AllTrials 2013). This agreement remains to be ratified by the European Parliament and the Council of Ministers.

In Canada, Bill C-17 could constitute a major step towards ensuring the transparency of data collected at pre-market and post-market levels, given the amendments to be introduced to the *Food and Drugs Act* to make public information about clinical trials. Unfortunately, Bill C-17 states that such publication requirements could be done at the discretion of the Minister of Health, thus making transparency measures conditional; nor would this guarantee that both positive and negative data would become available for independent and timely scrutiny (Herder 2014). Nonetheless, Bill C-17 would enable Health Canada to continue strengthening its *Regulatory Transparency and Openness Framework* so along these lines Health Canada should confirm its support to the AllTrials initiative for unrestricted access to the Canadian clinical trials database.

Recommendations

Pre-market

Although the many regulatory changes announced in recent years by the EU, Australia and the US give hope that there will be important improvements in premarket review, the current differences between jurisdictions remain substantial. Harmonizing national classification systems could offer significant benefits to manufacturers, users, patients, and regulatory authorities, and even support global convergence of regulatory systems (GHTF 2012). Many high risk devices are designed to assist very sick patients suffering from medical conditions or disabilities for which drugs have failed or which can no longer be treated through drugs; currently, thousands of patients rely on lifesaving MD (Hauser 2012). Faced with a proliferation of MD internationally, and the rapid pace of innovation in the field, ensuring device safety and performance are of utmost importance for patients. For example, many new emerging technologies will incorporate nanomaterials, medicinal products or biological materials, or could be connected with an energy source; these developments necessitate public and timely access to best evidence from findings from all clinical studies conducted around the world. Failure to submit negative data is in itself a major ethical issue. Not only can it create bias, but when regulatory authorities, decision-makers and users have to rely on incomplete evidence, they could overestimate the safety and performance of a MD (Dickersin and Chalmers 2011). As much as regulatory authorities should not be denied access to unpublished findings, high risk MD should not be cleared for use without clinical testing, even when long term trials may not always be possible (Wise 2011). Regulatory agencies have a dual mandate of ensuring patient safety and providing timely access to new medical treatments (Downing et al 2012).

We thus support Kaplan and Williams (2012) who suggest a 2-step approval process: an *initial* approval and a subsequent *final* approval once a device has entered into clinical practice, contingent on accumulated clinical experience at specific end points (Hauser 2012). A conditional approval for a specified period may impose a financial burden on manufacturers, and healthcare providers or healthcare facilities may have reservations about offering their patients a conditional-approved device. Further, public/private healthcare payers may refuse to

cover the costs of such MD because there is insufficient evidence, and regulatory agencies may be reluctant to issue final approval if no alternative exists. Yet, this approach could allow earlier access to new medical technologies if there are not already known safety issues prior to their marketing. Nonetheless, this approach calls for negotiation between all concerned stakeholders, including HTA expertise, to develop explicit criteria for accumulating the necessary scientific evidence and conditions to inform decisions about access and coverage by healthcare systems.

Post-market surveillance

In 2012, following a recommendation of the US GAO, Senators Grassley, Blumenthal and Kohl (unsuccessfully) introduced the Medical Device Patient Safety Act in the House of Representatives, which would have required a conditional approval approach to MD regulation in order to protect patients from unsafe medical devices, especially those cleared through the 510(k) approval pathway. This process aimed at improving post-market practices, with the FDA empowered to impose conditions on sale and distribution of a device while it is undergoing further evaluation for potential testing of its safety, effectiveness and reliability (data collection, labeling information and post-market studies) (Grassley et al 2012).

We argue for some form of *conditional* approval based on more data obtained through post-market studies in the case of high risk MD, and especially for active implantable devices. As is presently the case for pharmaceutical drugs, post-market studies of MD can provide regulators, healthcare providers, and patients with useful evidence concerning new products (Kesselheim 2013). User-friendly mechanisms need to be implemented to facilitate more frequent and even mandatory reporting of adverse events by users (e.g., patients and healthcare providers) who are directly involved when faced with adverse events. When gaining access to a high risk device, patients should receive all appropriate and convincing evidence about the nature of the device, its manufacturing company, and potential outcomes, and they should be invited to report any adverse outcomes not only to their physician, but also to the appropriate regulatory authorities. For now, most patients are still confident that their physicians or hospital facilities will take charge of such reporting, a confidence that is likely misplaced. Pro-active post-market surveillance practices should not be limited to corrective or

preventive actions such as inspections and adverse events reporting; they should instead serve to review the effectiveness and performance of a device in routine clinical practice, in order to provide objective information for decision-making in healthcare delivery and health policy (Siebert et al 2002).

Reliable clinical registries should also be encouraged. Australia recently evaluated the benefits of developing national quality registries for high risk implantable devices to provide clinical data from identified individuals who have received those devices, to facilitate disclosure of potential and unforeseen problems with any specific type of device (Australia Department of Health and Ageing, undated). With the increasing complexity of high risk devices, such registries may facilitate access to real-world use data on performance, safety, clinical effectiveness and reliability, and provide critical information on the frequency of device malfunctions or complications (Normand et al 2012). All national jurisdictions should align their practices to those of the FDA, which is promoting the development of national device registries that are independent from those of the manufacturers, and the sharing of information with other national registries (where they exist) to generate new data (Normand et al 2012).

More importantly, device traceability practices should become a key post-market surveillance practice, to improve safety and performance capabilities. In July 2012, the FDA proposed a rule for establishing a unique device identification (UDI) system to improve patient safety, and to make post-market follow-up more efficient throughout the whole life cycle of a device. This measure could help identify product problems more quickly, and enable better and more targeted recalls, thereby improving patient safety. A UDI may take the form of permanent marking (e.g., a unique numeric or alphanumeric code) specific to any device, to allow more accurate reporting, reviewing and analyzing of adverse event reports. This would then allow problem devices to be identified and corrected more quickly, improve incident reporting, reduce medical errors, and even help fight the use of counterfeit devices (FDA 2012). Any UDI should be designed to be readable by humans and machines, be used in the supply chain software of health systems, in electronic health records, and in registries; needless to say, such a system could greatly facilitate device tracking, safety surveillance and research (Normand et al 2012).

Conclusion

Innovations in the field of MD aim at improving patient care and responding to unmet healthcare needs. Yet, high risk MD pose particular ethical and policy challenges that can undermine the responsibilities of clinicians and regulators to work in the best interest of patients, ensure public safety and protect public health. Current regulatory practices contribute to an on-going lack of high quality evidence associated with premarket clinical studies, the non-public disclosure of new evidence, and inadequate data on the overall use and long-term outcomes of high risk MD (Kesselheim 2013; Hulstaert et al 2012; Normand et al 2012). The time has come to improve harmonization among national regulatory systems, especially for high risk MD, in both the pre-market assessment of evidence (e.g., classification and premarket safety and performance requirements for clinical assessment) and in post-market surveillance. Facing the rapid development of complex and sophisticated medical technologies, current regulatory processes appear insufficient to ensure not only patient safety, but also informed decision-making from patients, healthcare providers and third party payers. We argue that the device development process should be seen as a continuum, beginning with first clinical use, extending to market launch, and then eventual use in routine clinical practice (Mehran et al 2004). Regulation may be an imperfect tool, but it is nonetheless essential to ensuring that patients receive the right treatment for the right condition, and benefit from safe and effective medical devices; it is a matter of both personal and public health.

The creation of the Globalization Harmonization Task Force was an initiative of Canada, so it is disappointing to see that Canada is lagging behind the other founding member nations in updating its regulator system. Given the many regulatory measures adopted by the US, Australia, Japan and the EU with regards to high risk MD, it is time that Canada moves forward on adapting its current system and working with its partners in the new International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) to harmonize practices across national jurisdictions. Such a development would help eliminate differences between jurisdictions, decrease the costs of gaining regulatory compliance, and address answer major ethical and policy concerns associated with the accurate risk-benefit assessments of high risk MD, before and after then enter the marketplace and become part of clinical practice and health service

provision.

Acknowledgements

The authors would like to thank Eric Racine for helpful remarks on drafts of this paper. Mathieu was supported by scholarships from the Centre interuniversitaire de recherche sur la science et la technologie (CIRST), the Centre de recherche en éthique de l'Université de Montréal, and the Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM); Williams-Jones' research was supported by the Ethics Office of Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

References

- AllTrials. 2013. *Agreement Reached in Europe on Clinical Trials Regulation*. Available at : <http://www.alltrials.net/2013/agreement-reached-europe-clinical-trials-regulation/>
- Alpert, S. 2007. Canadian Medical Device Regulations: Ready for Prime Time? *Canadian Journal of Law and Technology* 6(2):109-117
- Alpert, S. 2008. Brain-Computer Interface Devices: Risks and Canadian Regulations. *Accountability in Research: Policies and Quality Assurance* 15(2):63-86
- Assaf A, Jog M. 2013. *Systems and Methods for Improving Memory in Alzheimer's patients*. US Patent 8,577,470. Available at: <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PALL&p=1&u=%2Fnetacgi%2FPTO%2Fsrchnu.htm&r=1&f=G&l=50&s1=8,577,470.PN.&OS=PN/8,577,470&RS=PN/8,577,470>
- Auditor General of Canada. 2011. *Regulating Medical Devices – Health Canada. Ch. 6*. Ottawa. Available at: http://www.oag-bvg.gc.ca/internet/docs/parl_oag_201106_06_e.pdf
- Australian Government. 2014. Therapeutic Goods Acts (amended). Available at: <http://www.comlaw.gov.au/Details/F2014C00556>
- Australian Government. 2002. Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulations 2002. Available at: <http://www.comlaw.gov.au/Details/F2014C00556>
- Australia Department of Health and Ageing. Undated. *Clinical Registers for High Risk Implantable Medical Devices*. Available at: <http://ris.finance.gov.au/files/2012/10/02-Implantable-devices-RIS-20120925.doc>
- Beardsley, E. 2012. *Fears Grow Over Faulty French-Made Breast Implants*. NPR. Jan 05, 2012. Available at: <http://www.npr.org/2012/01/05/144748209/fears-grow-over-faulty-french-made-breast-implants>
- Blake, K. 2013. Postmarket Surveillance of Medical Devices : Current Capabilities and Future Opportunities. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 36(2):119-127
- Boudard, A., Martelli, N., Prognon, P., Pineau, J. 2013. Clinical Studies of Innovative Medical Devices : What Level of Evidence for Hospital-Based Health Technology Assessment? *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 19(4):697-702
- Bourgeois, F.T., Murthy, S., Mandl, K.D. 2010. Outcome Reporting Among Drug Trials Registered in ClinicalTrials.gov. *Annals of Internal Medicine* 153(3):158-166
- Bruce, C.R. 2013. A Review of Ethical Considerations for Ventricular Assist Device Placement in Older Adults. *Aging and Disease*. 4(2):100-112

Campillo-Artero, C. 2013. A Full-Fledged Overhaul is Needed for a Risk and Value-Based Regulation of Medical Devices in Europe. *Health Policy* 113(1-2):38-44

Chalmers, I., Glasziou, P., Godlee, F. 2013. All Trials Must Be Registered and the Results Published. *BMJ* 346:f105 doi:10.1136/bmj.f105

Chen, C.E., Dhruva, S.S., Redberg, R.F. 2012. Inclusion of comparative effectiveness data in high-risk cardiovascular device studies at the time of premarket approval. *JAMA* 308(17):1740-2

Cheng, M. 2003. Medical Device Regulations: Global Overview and Guiding Principles. *World Health Organization* (Geneva). Available at: http://www.who.int/medical_devices/publications/en/MD_Regulations.pdf

Chow, S.C. 2014. Adaptive Clinical Trial Design. *Annual Review of Medicine* 65:405-15

Cohen, D. 2011. Europeans Are Left to Their Own Devices. *BMJ* 342:S2748 doi:10.1136/bmj.d2748

Cusack, S., O'Toole, P.W., ELDERMET Consortium. 2013. Challenges and Implications for Biomedical Research and Intervention Studies in Older Populations: Insights from the ELDERMET Study. *Gerontology* 59(2):114-121

DeJean, D., Giacomini, M. (2007). Ethics in Canadian Health Technology Assessment: A Descriptive Review, Poster Presentation, *CADTH 18th Symposium*, Ottawa, 23-24 April 2007

Dhruva, S.S., Bero, L.A., Redberg, R.F. 2009. Strength of Study Evidence Examined by the FDA in Premarket Approval of Cardiovascular Devices. *JAMA* 302(24):2679-2685

Dhruva, S.S., Bero, L.A., Redberg, R.F. 2011. Gender Bias in Studies for Food and Drug Administration Premarket Approval of Cardiovascular Devices. *Circulation* 124(2):165-171

Dhruva, S.S., Redberg, R.F. 2013. FDA Regulation of Cardiovascular Devices and Opportunities for Improvement. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 36(2):99-105

Dickersin, K., Chalmers, I. 2011. Recognizing, Investigating and Dealing with Incomplete and Biased Reporting of Clinical Research: From Francis Bacon to the WHO. *Journal of the Royal Society of Medicine* 104(12):532-538

Donahoe, G., King, G. 2012. *Estimates of Medical Device Spending in the United States*. Available at: <http://www.lifechanginginnovation.org/reports/estimates-medical-device-spending-united-states-0>

Donawa, M. 2005. US and European Postmarket Clinical Data Requirements. *Medical Device Technology* 16(2):19-21

Downing, N.S., Aminawung, J.A., Shah, N.D., Braunstein, J.B., Krumholz, H.M., Ross, J.S. 2012. Regulatory Review of Novel Therapeutics – Comparison of Three Regulatory Agencies. *The New England Journal of Medicine* 366(24):2284-2293

Droste, S., Gerhardus, A. 2003. Ethical Aspects of Short Health Technology Assessments – A Systematic Review. *Zeitschrift Für – Ärztliche Fortbildung Und Qualitätssicherung* 97(10):722-715

Egleston, B.L., Dunbrack, R.L., Hall, M.J. 2010. Clinical Trials That Explicitly Exclude Gay and Lesbian Patients. *The New England Journal of Medicine* 362(11):1054-1055

Eichler, H.G., Oye, K., Baird, L.G., Abadie, E., Brown, J., Drum, C.L., Ferguson, J., Garner, S., Honig, P., Hukkelhoven, M., Lim, J.C.W., Rim, R., Lumpkin, M.M., Neil, G., O'Rourke, B., Pezalla, E., Shoda, D., Seyfert-Margolis, V., Sigal, E.V., Sobotka, J., Tan, D., Unger, T.F., Hirsh, G. 2012. Adaptive Licensing: Taking the Next Step in the Evolution of Drug Approval. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 92(3):426-437

Emergo Group. 2012. *Brief History of US Medical Device Regulation*. Available at: <http://www.emergogroup.com/resources/download-us-history-regulations>

EUCOMED. 2013. *Towards a Regulation That Guarantees Patient Safety, Ensures Patient Access and Keep Innovation In Europe*. Position Paper. Available at: http://www.medtecheurope.org/uploads/Modules/Publications/20130130_2013_eucomed_detailed_position_on_proposal_mdd_revision.pdf

European Commission. 2014. Medical devices: guidance MEDDEVs. Available at : http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index_en.htm

Evaluate MedTech. 2013. *Evaluate MedTech World Preview 2018*. Available at: http://info.evaluatepharma.com/MTWP2018_SR_LP.html

Fanelli, D., Ioannidis, J.P. 2013. US Studies May Overestimate Effect Sizes in Softer Research. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110(37):15031-15036

Farah, M., Illes, J., Cook-Deegan, R., Gardner, H., Kandel, E., King, P., Parens, E., Sahadian, B., Wolpe, P.R. 2004. Neurocognitive Enhancement: What Can We Do and What Should We Do? *Nature Reviews/Neuroscience* 5(5):421-425

Food and Drug Administration (FDA). 2011. *CDRH Plan of Action for 510(k), and Science*. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHReports/UCM297583.pdf>

Food and Drug Administration (FDA). 2012. *Refuse to Accept Policy for 510(k): Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm315014.pdf>

Food and Drug Administration (FDA). 2012. *Unique Device Identification System – Proposed Rule*. Federal Register. 77(132). 21 CFR Parts 16, 801, 803 et al. Available at: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-07-10/pdf/2012-16621.pdf>

Food and Drug Administration (FDA). 2013. *Premarket Notification [510(k)] Review Fees*. Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/ucm134566.htm>

Food and Drug Administration (FDA). 2013. *PMA Review Fees*. Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketApprovalPMA/ucm048161.htm>

Food and Drug Administration. 2014. Overview of Device Regulation. Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/default.htm>

Food and Drug Administration. 2014. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) 2012. Available at: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>

French-Mowat, E., Burnett, J. 2012. How Are Medical Devices Regulated in the European Union? *Journal of the Royal Society of Medicine* 105:S22. doi: 10.1258/jrsm.2012.120036

Friedman, L.M., Furberg, C.D., Demets, D.L. 2010. *Fundamentals of Clinical Trials*. 4th Ed. Springer

Fuchs, T. 2006. Ethical Issues in Neuroscience. *Current Opinion in Psychiatry* 19(6):600-607

Furukawa, Y. 2005. Presentation on the new Japanese Pharmaceutical Affairs Law Overview. Available at: http://www.omnex.com/training/iso13485/japan/Japan_regulatory_reqs-Jan_05.pdf

Giacomini, M., Baylis, F. 2003. Excluding Women From Medical Research: Reasons and Rejoinders. *Clinical Researcher* 3(10):12-15

Global Harmonization Task Force (GHTF). 2012. *Principles of Medical Devices Classification*. Available at: <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-n77-2012-principles-medical-devices-classification-121102.pdf>

Gordon, D., Taddei-Peters, W., Mascete, A., Antman, M., Kaufmann, P.G., Lauer, M.S. 2013. *The New England Journal of Medicine* 369(20):1926-1934

Gøtzsche, P. 2012. Deficiencies in Proposed New EU Regulation of Clinical Trials. *BMJ* 345:e8522

Graafstra A. 2007. Hands On: How Radio-Frequency Identification and I got personal. *IEEE Spectrum*. Available at: <http://spectrum.ieee.org/computing/hardware/hands-on>

Grant RA, Halpern CH, Baltuch GH, O'Reardon JP, Caplan A. 2013. Ethical Considerations of Deep Brain Stimulation for Psychiatric Illness. *Journal of Clinical Neuroscience* 21(1):1-5

Grassley, C., Blumenthal, R., Kohl, H. 2012. *Medical Device Patient Safety Act*. Available at: <http://www.hpm.com/pdf/blog/Medical%20Device%20Patient%20Safety%20Act%20Summary%20PDF.pdf> and <http://www.hpm.com/pdf/blog/Medical%20Device%20Patient%20Safety%20Act%20FINAL.pdf>

Gross, N.J. 2010. Can You Believe It? Evidence of Publication Bias in Clinical Trial Reports. *Medscape*. A commentary addressing Bourgeois, F.T., Murthy, S., Mandl, K.D. paper: Outcome Reporting Among Drug Trials Registered in ClinicalTrials.gov, in *Annals of Internal Medicine* 2010; 153(3):158-166. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/728214>

Hauser, R.G. 2012. Here We Go Again – Another Failure of Postmarketing Device Surveillance. *The New England Journal of Medicine* 366(10): 873-875

Health Canada. 2005. *Regulatory Review of Pharmaceuticals Biologics and Medical Devices: 2005 Annual Summary of Performance*. Ottawa.

Health Canada. 2007. *Underutilization of the Adverse Reaction Reporting System*. HCPOR-06-83. Ottawa.

Health Canada. 2007. *Progressive Licensing Model*. Available at: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/homologation-licensing/model/index-eng.php>

Hébert, P.C., Stanbrook, M.B., MacDonald, N., Flegel, K., Coutts, J. MacLeod, S. 2011. Can Health Canada Protect Canadians from Unsafe Drugs? *CMAJ* 183(10):1125-1126

Henderson, G.E., Churchill, L.R., Davis, A.M., Easter, M.M., Grady, C., Joffe, S., Kass, N., King, N.M.P., Lidz, C.W., Miller F.G., Nelson, D.K., Peppercorn, J., Bluestone Rothschild, B., Sankar, P., Wilfond, B.S., Zimmer C.R. 2007. Clinical Trials and Medical Care: Defining the Therapeutic Misconception. *PLoS Medicine* 4(11):e324

Heneghan, C., Thompson, M., Billingsley, M., Cohen, D. 2011. Medical-Device Recalls in the UK and the Device-Regulation Process: Retrospective Review of Safety Notices and Alerts. *BMJ Open* 1:e000155. doi:10.1136/bmjopen-2011-000155

Herder M. 2014. The Opacity of Bill C-17's Transparency Amendments. *Impact Ethics*. Available at:

<http://impactethics.ca/2014/06/23/the-opacity-of-bill-c-17s-transparency-amendments/>

Herder M. 2014. Regulating Prescription Drugs for Patient Safety: Does Bill C-17 go far enough? *CMAJ* 186(8):E287-E292

Hines, J.Z., Lurie, P., Yu, E., Wolfe, S. 2010. Left to Their Own Devices : Breakdowns in United States Medical Device Premarket Review. *PLoS* 7(7):e1000280. doi:10.1371/journal.pmed.1000280

Hopewell, S., Loudon, K. Clarke, M.J., Oxman, A.D., Dickersin, K. 2009. Publication Bias in Clinical Trials Due to Statistical Significance or Direction of Trial Results. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 21(1):MR000006 doi:10.1002/14651858.MR000006.pub3

Hulstaert, F., Neyt, M., Vinck, I., Stordeur, S., Huić, M., Sauerland, S., Kuijpers, M.R., Abrishami, P. 2012. Pre-Market Clinical Evaluations of Innovative Medical Devices in Europe. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 28(3):278-284

Huot, L., Decullier, E., Maes-Beny, K., Chapuis, F.R. 2012. Medical Device Assessment: Scientific Evidence Examined by the French National Agency for Health – A Descriptive Study. *BMC Public Health* 2012 Aug 1;12:585. doi: 10.1186/1471-2458-12-585

Inacio, M.C.S., Ake, C.F., Paxton, E.W., Khatod, M., Wang, C., Gross, T.P., Kaczmarek, R.G., Marinac-Dabic, D., Sedrakyan, A. 2013. Sex and Risk of Hip Implant Failure. *JAMA Internal Medicine* 103(6):435-441

Industry Canada. 2013. *Medical Device Industry Profile 2013*. Available at:

http://www.ic.gc.ca/eic/site/lsg-pdsv.nsf/eng/h_hn01736.html

Institute of Medicine. 2011. *Medical Devices and the Public's Health: the Medical Devices FDA 510(k) Clearance Process at 35 years*. Available at:

<http://www.iom.edu/~media/Files/Report%20Files/2011/Medical-Devices-and-the-Publics-Health-The-FDA-510k-Clearance-Process-at-35-Years/510k%20Clearance%20Process%202011%20Report%20Brief.pdf>

Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 2014. Regulations and Procedures.

Available at: <http://www.pmda.go.jp/english/service/regulation.html>

Jebari, K. 2013. Brain Machine Interface and Human Enhancement – An Ethical Review. *Neuroethics* 6(3):617-625

Johnson, J.A. 2012. *FDA Regulation of Medical Devices*. Congressional Research Service Report for Congress R42130. Washington. Available at:

<http://www.fas.org/sgp/crs/misc/R42130.pdf>

Jones, C.W., Handler, L, Crowell, K.E., Keil, L.G., Weaver M.A., Platts-Mills, T.F. 2013. Non-Publication of Large Randomized Clinical Trials: Cross Sectional Analysis. *BMJ* 347 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f6104>

Justice Canada. 2014. Food and Drugs Act. R.S.C., 1985, c.F-27. Available at: <http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/F-27.pdf>

Justice Canada. 2014. Medical Devices Regulations. SOR/98-282. Available at: <http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/SOR-98-282.pdf>

Kaplan, A.V., Williams, D.O. 2012. Medical Device Regulatory Landscape: The Imperative of Finding Balance. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 5:2-5

Kelly, L. 2011. *Statement from GHTF Chair: Update on Future Directions of GHTF*. March 2011

Kesselheim, A.S. 2013. New and Unproved Medical Devices. *BMJ* 347:f7413 doi: 10.1136/bmj.f7413

Kong, D.F., Eisenstein, E.L., Harrington, R.A. 2008. Late Adverse Events After Drug-Eluting Stent Implantation. *Current Cardiology Reports* 10(4):253-262

Kramer, D.B., Mallis, E., Zuckerman, B.D., Zimmerman, B.A., Maisel, W.H. 2010. Premarket Clinical Evaluation of Novel Cardiovascular Devices: Quality Analysis of Premarket Studies Submitted to the Food and Drug Administration 2000-2007. *American Journal of Therapeutics* 17(1):2-7

Kramer, D.B., Xu, S., Kesselheim, A.S. 2012. How Does Medical Device Regulation Perform in the United States and the European Union? A Systematic Review. *PLoS Medicine* 9(7):e1001276

Kramer, D.B., Tan, Y.T., Sato C., Kesselheim, A.S. 2013. Postmarket Surveillance of Medical Devices: A Comparison of Strategies in the US, Eu, Japan, and China. *PLoS Medicine* 10(9):e1001519

Lalonde M. 1974. *A New Perspective on the Health of Canadians: Working Document*. Ottawa. Available at: <http://www.phac-aspc-gc.ca/ph-sp/pdf/perspect-eng.pdf>

LEGISinfo. 2014. C-17: An Act to Amend the Food and Drugs Act: Protecting Canadians from Unsafe Drugs Act (Vanessa's Law). Available at : <http://www.parl.gc.ca/LegisInfo/BillDetails.aspx?Language=E&Mode=1&Bill=C17&Parl=41&Ses=2>

Lehoux, P., Tailliez, S., Denis, J.L., Hivon, M. 2004., Redefining Health Technology Assessment in Canada: Diversification Products and Contextualization of Findings. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 20(3):325-336

- Lenzer, J., Brownlee S. 2010. Why the FDA Can't Protect the Public. *BMJ* 2010;341:c4753
- Lexchin, J. 2011. *Who's Calling the Tune: Harmonization of Drug Regulation in Canada*. Canadian Centre for Policy Alternatives. Available at: <https://www.policyalternatives.ca/sites/default/files/uploads/publications/National%20Office/2011/01/Whos%20Calling%20the%20Tune.pdf>
- Lexchin, J. 2012. Those Who Have the Gold Make the Evidence: How the Pharmaceutical Industry Biases the Outcomes of Clinical Trials of Medications. *Science and Engineering Ethics* 18: 247-261
- Li, H., Yue, L.Q. 2008. Statistical and Regulatory Issues in Nonrandomized Medical Device Clinical Studies. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 18(1):20-30
- Lidz, C.W., Appelbaum, P.S. 2002. The Therapeutic Misconception: Problems and Solutions. *Medical Care* 40(9 Suppl):V55-63
- Macefield, R.C., Avery, K.N., Blazeby, J.M. 2013. Integration of Clinical and Patient-Reported Outcomes in Surgical Oncology. *The British Journal Surgery* 100(1):28-37
- Mackay, K. 2005. Showing the Blue Card: Reporting Adverse Reactions. *Australian Prescriber* 28(6):140-142
- Mahajan, R., Gupta, K. 2010. Adaptive Design Clinical Trials: Methodology, Challenges and Prospect. *Indian Journal of Pharmacology* 42(4):201-207
- McGee, R.G., Webster, A.C., Rogerson, T.E., Craig, J.C. 2012. Medical Device Regulation in Australia: Safe and Effective? *The Medical Journal of Australia* 196(4):256-260
- Mehran, R., Leon, M.B., Feigal, D.A., Jefferys, D., Simons, M., Chronos, N., Fogarty, T.J., Kuntz, R.E., Baim, D.S., Kaplan, A.V. 2004. Post-Market Approval Surveillance: A Call for a More Integrated and Comprehensive Approach. *Circulation* 109(25):3073-3077
- Menon, D., Topfer, L.A. 2000. Health Technology Assessment in Canada. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 16(3):896-902
- Newman, R. 2004. From Stents to Scanners: Adventures in Coordinating and Monitoring Device Clinical Trials. *SoCRA SOURCE*:10-14
- Normand, S.L., Hatfield, L., Drozda, J., Resnic, F.S. 2012. Postmarket Surveillance for Medical Devices: America's New Strategy. *BMJ*. 345:e6848 doi:10.1136/bmj.e6848
- Oye, K., Baird, L.G., Chia, A., Hocking, S., Hutt, P.B., Lee, D., Norwald, L. Salvatore, V. 2013. Legal Foundations of Adaptive Licensing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 94(3):309-31

Parliament of Canada. 2008. Bill C-51 : An Act to amend the Food and Drugs Act and to make consequential amendments to other Acts. Available at:

<http://www.parl.gc.ca/HousePublications/Publication.aspx?DocId=3398126&File=4>

Parliament of Canada. 2014. Bill C-17: An Act to amend the Food and Drugs Act. Available at:

<http://www.parl.gc.ca/HousePublications/Publication.aspx?Language=E&Mode=1&DocId=6676418&File=4>

Pastner, B. 2009. FDA's Handling of High-Risk Medical Devices Under the Microscope. *Health Law Perspectives*. Available at:

<http://www.law.uh.edu/healthlaw/perspectives/homepage.asp>

Piotrowski, D. 2012. *Dramatic Rise in PIP Breast Implant Ruptures in Australia*.

News.com.au Oct. 11, 2012. Available at: <http://www.news.com.au/lifestyle/health-fitness/bursting-staggering-amount-of-breast-implants-explode/story-fneuz9ev-1226492298726>

Portalupi, S., von Elm, E., Schmucker, C., Lang, B., Motschall, E., Schwarzer, G., Gross, I.T., Scherer, R.W., Bassler, D., Meerpolh, J.J. 2013. Protocol for Systematic Review on the Extent of Non-Publication of Research Studies and Associated Study Characteristics. *Systematic Reviews* Jan 9;2:2 doi: 10.1186/2046-4053-22

Ranganathan, M., Bhopal, R. 2006. Exclusion and Inclusion of Nonwhite Ethnic Minority Groups in 72 North American and European Cardiovascular Cohort Studies. *PLoS Medicine* 3(3):e44

Rao, S.V., Califf, R.M., Kramer, J.M., Peterson, E.D., Gross, T.P., Pepine, C.J., Williams, D.O., Donohoe, D., Waksman, R., Mehran, R., Krucoff, M.W. 2008. Postmarket Evaluation of Breakthrough Technologies. *American Heart Journal* 156(2):201-208

Redberg R.F. 2011. Medical Device Recalls: Get It Right the First Time. *Archives of Internal Medicine* 171(11):1011-1012

Rosen, M. 2008. Global Medical Device Market Outperforms Drug Market Growth, *WTN News*. June 2, 2008

Ross, S., Weijer, C., Gafni, A., Ducey, A., Thompson, C., Lafreniere, R. 2010. Ethics, Economics and the Regulation and Adoption of New Medical Devices: Case Studies in Pelvic Floor Surgery. *BMC Medical Ethics*. Aug 26, 2010:11:14

Rothenberg, S., Levy, M. 2012. Proactive Postmarket Safety Surveillance in Scrutinized World. *MDDI Medical Device and Diagnostic Industry News Products and Suppliers*.

Available at: <http://www.mddionline.com/article/risk-management-postmarket-surveillance>

Rotter, P., Daskala, B., Compañó, R. 2008. RFID Implants: Opportunities and Challenges for Identifying People. *IEEE Technology and Society Magazine* 27(2):24-32

Savic, J. 2013. Adaptive Licensing: a Solution to the Market Access vs. Evidence Dilemma? *Pharmaceutical Compliance Monitor*. Available at: <http://www.pharmacompliancemonitor.com/adaptive-licensing-a-solution-to-the-market-access-vs-evidence-dilemma/5390/>

Saxman, S.B. 2014. Ethical Considerations for Outcome-Adaptive Trial Designs: A Clinical Researcher's Perspective. *Bioethics* Feb 19 doi:10.1111/bio.12084

SelectUSA. Undated. *The Health and Medical Technology Industry in the United States*. Available at: <http://selectusa.commerce.gov/industry-snapshots/health-and-medical-technology-industry-united-states>

Shamliyan, T.A., Kane, R.L. 2014. Availability of Results from Clinical Research: Failing Policy Efforts. *Journal of Epidemiology and Global Health* 4(1):1-12

Sharma, A., Blank, A., Patel, P., Stein, K. 2013. Health Care Policy and Regulatory Implications on Medical Device Innovations: A Cardiac Rhythm Medical Device Industry Perspective. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 36(2):107-117

Siebert, M., Clauss, L.C., Carlisle, M., Casteels, B., DeJon, P., Kreuzer, M., Sanghear, S., Stokoe, G., Trueman, P., Lang, A.W. 2001. Health Technology Assessment for Medical Devices in Europe. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 18(3): 733-740

Skinner, B.J. 2013. *Medical devices and healthcare costs in Canada and 65 other countries, 2006 to 2011*. Canadian Health Policy Institute. Available at: <http://www.canadianhealthpolicy.com/downloads/research-pdfs/skinner--may-9-2013--medical-devices-and-healthcare-costs-in-canada-and-65-other-countries--2006-to-2011.pdf>

Smith R. 2012. *Pips Breast Implant Scandal: Regulator warned years earlier*. The Telegraph. Nov. 26, 2012. Available at: <http://www.telegraph.co.uk/health/healthnews/9264541/Pips-breast-implant-scandal-Regulator-warned-years-earlier.html>

Smyth, R.M.D., Kirkham, J.J., Jacoby, A., Altman, D.G., Gamble, C., Williamson, P.R. 2010. Frequency and Reasons for Outcome Reporting Bias in Clinical Trials: Interviews with Trialists. *BMJ* 341:c7153 doi:10.1136/bmj.c7153

Song, Y.K., Borton, D.A., Park, S., Patterson, W.R., Bull, C.W., Laiwally, F., Mislou, J., Simeral, J.D., Donoghue, J.P., Nurmikko, A.V. 2009. Active Microelectronic Neurosensor Arrays for Implantable Brain Communication Interfaces. *IEEE Transactions of Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 17(4):339-345

Song F., Parekh, S., Hooper, L., Loke, Y.K., Ryder, J., Sutton, A.J., HJing, C., Kwok, C.S., Pang, C., Harvey, I. 2010. Dissemination and Publication of Research Findings: An Updated Review of Related Biases. *Health Technology Assessment* 14(8):iii, ix-xi,1-193
doi:10.3310/hta14080

Sweet, B.V., Schwemm, A.K., Parsons, D.M. 2011. Review of the Processes for FDA Oversight of Drugs, Medical Devices, and Combination Products. *Journal of Managed Care Pharmacy* 17(1):40-50

Therapeutic Goods Administration (TGA). 2013. *Changes to Premarket Assessment Requirements for Medical Devices*. Department of Health and Ageing. Commonwealth of Australia. Available at: <http://www.tga.gov.au/pdf/consult/consult-medical-devices-premarket-assessment-130114-paper.pdf>

Tolomeo, D.E., Clarke, L.A. 2008. Medical Devices: the Obvious, the Readily-Accepted, and the Surprisin. *Journal of Health & Life Sciences Law* 1(4):117-144

US Department of Health and Human Services. 2009. Office of Inspector General. *Adverse Event Reporting for Medical Devices*. Available at: <http://www.healthlawyers.org/News/Health%20Lawyers%20Weekly/Documents/HLW%2010%2030%2009/oei-01-08-00110.pdf>

US Government Accountability Office. 2009. FDA Should Take Steps to Ensure That High-Risk Device Types Are Approved through the Most Stringent Premarket Review Process, GAO-09-190. January 2009. Available at: <http://www.gao.gov/assets/290/284882.pdf>

US Government Accountability Office. 2009. Medical devices: Shortcomings in FDA's Premarket Review, Postmarket Surveillance, and Inspections of Device Manufacturing Establishments. June 2009. Available at: <http://www.gao.gov/new.items/d09370t.pdf>

Videnovic, A., Verhagen-Metman, L. 2008. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Prevalence of Adverse Events and Need for Standardized Reporting. *Movement Disorders* 23(3):343-349

Vlek, R.J., Steines, D., Szibbo, D., Kübler, A., Schneider, M.J., Haselager, P., Nijboer, F. 2012. Ethical Issues in Brain-Computer Interface Research, Development, and Dissemination. *Journal of Neurologic Physical Therapy* 36(2):94-99

Wise J. 2011. Medical Devices Regulation Needs to be Overhauled, says Cardiologist. *BMJ*. 343: d6671 doi: 10.1136/bmj.d6671

World Health Organization (WHO). 2011. *Health Technology Assessment of Medical Devices*. WHO Medical Device Technical Series. Geneva

Wright, E., Datlof, S. 2010. Adverse Event Report in the Eu and the USA: Similarities and Differences. *The Journal of Medical Device Regulation* 7(3):14-22. Available at:

http://www.hoganlovells.com/files/Publication/1073ee20-f5e8-4da0-b8d1-3f8ec53a085d/Presentation/PublicationAttachment/09df1479-3d11-4889-8f1f-4dee003d803d/JMDRAug2010_Wright.pdf

Yeates, N., Lee, D.K., Maher, M. 2007. Health Canada's Progressive Licensing Framework. *CMAJ* 176(3):1845-1847

Yeh, R.W., Kennedy, K., Spertus, J.A., Parikh, S.A, Sakhuja, R., Anderson, H.V., White, C.J., Rosenfield, K. 2011. Do Postmarketing Surveillance Studies Represent Real-World Populations? A Comparison of Patient Characteristics and Outcomes After Carotid Artery Stenting. *Circulation* 123(13):1384-1390

Zuckerman, D.M., Brown, P., Nissen, S.E. 2011. Medical Device Recalls and the FDA Approval Process. *Archives of Internal Medicine* 171(11):1006-1011

CHAPITRE 4: DEFIS DANS LES PRATIQUES D’EVALUATION DES TECHNOLOGIES DE SANTE – LES ENJEUX SOCIO-ETHIQUES

PREAMBULE

Un exercice d’évaluation de technologie de santé (ÉTS) implique l’examen non seulement des données probantes cliniques, mais aussi de tous les enjeux découlant de l’usage d’un médicament ou d’un dispositif médical, c’est-à-dire des conséquences découlant de l’utilisation courante d’une technologie (Reuzel et al 2001). Selon Saarni et collègues (2008), l’ÉTS constitue un exercice rationnel d’examen d’une technologie de santé ou d’un médicament, en tenant compte de chacun des éléments suivants:

- l’usage proposé par rapport au problème de santé,
- la description et les caractéristiques techniques,
- l’innocuité et la performance clinique,
- les coûts d’utilisation et de diffusion,
- les enjeux éthiques, sociaux et légaux liés à son utilisation et sa diffusion (à moyen et long termes),
- les aspects organisationnels.

Outre une analyse du rapport coûts-bénéfices, lors d’un exercice d’ÉTS il est nécessaire d’examiner aussi les enjeux socio-éthiques du produit médical sous évaluation. Notre revue de la littérature et notre analyse de certains rapports d’ÉTS pour des DM à risque élevé montrent que l’examen de ces enjeux et la détermination de leur nature soient encore inégalement traités, parfois négligés. Pourtant, selon Hofmann (2008), cet examen devrait occuper un espace fondamental dans les pratiques d’ÉTS parce que souvent les méthodes d’évaluation économique pourraient faire émerger certains enjeux socio-éthiques qu’il est important d’examiner, tels que l’équité (Gallo 2002). La prépondérance accordée à l’analyse du rapport coûts-bénéfices peut faire perdre de vue des enjeux importants pour les patients et pour les systèmes de santé. On pense ici, entre autres, aux principes d’autonomie, de bienfaisance et de non-malfaisance, de justice, aux valeurs de dignité et de solidarité.

Il est possible, comme le suggèrent Menon et collègues (2000), que les difficultés éprouvées dans l'examen des enjeux socio-éthiques soient liées au fait que la question posée pour un exercice d'ÉTS provienne d'abord des décideurs publics. Peut-être aussi, comme soupçonnent Lehoux et collègues (2004), parce que le personnel actif au sein des agences d'ÉTS a peu ou pas de formation pour déterminer la nature des enjeux d'une technologie dans ses perspectives éthiques, sociales et légales. Par ailleurs, certaines méthodologies proposées pour l'examen des enjeux socio-éthiques des technologies de santé peuvent sembler encore trop complexes, trop lourdes à réaliser au cours d'un examen, compte tenu des délais parfois restreints avec lesquels les spécialistes d'ÉTS doivent composer pour répondre aux mandats qu'on leur confie. Une évidence demeure: l'analyse des enjeux socio-éthiques ne peut se faire « en marge » de l'examen des rapports coûts-bénéfices, mais plutôt en même temps. Les recommandations proposées par les agences d'ÉTS peuvent avoir pour effet de générer des décisions qui peuvent interpeler et mettre en jeu des valeurs et des croyances morales ou culturelles (Saarni et al 2008).

Notre examen de plusieurs rapports d'agences d'ÉTS pour la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) montre que l'analyse des enjeux socio-éthiques est fréquemment abordée inégalement. Nous suggérons d'adopter l'approche principiste pour faciliter la détermination et l'analyse des enjeux socio-éthiques spécifiques aux technologies sous évaluation. Cette approche nous semble importante pour saisir à la fois le contexte et les conséquences de l'usage et de la diffusion d'une technologie, pour définir des critères qui justifient un usage élargi ou une restriction quant à cet usage ou cette restriction. Le présent chapitre dresse donc un portrait de la situation particulière de l'examen des enjeux socio-éthiques dans les exercices d'ÉTS pour montrer l'importance de faire intervenir tôt la participation d'un bioéthicien qui dispose d'une expertise pertinente dans le domaine spécifique à la technologie sous évaluation. Sur ce thème précis, un article intitulé « **Beyond Cost-Effectiveness: Integrating Ethics in Health Technology Assessment of High Risk Devices** » a été préparé et soumis en avril 2014 à *Life Sciences, Society and Policy*. Pour cet article, la contribution des auteurs s'établit conformément au processus décrit à la page 22, à savoir :

Tableau 10: Contribution respective des auteurs pour l'article « Beyond Cost-Effectiveness : Integrating Ethics Into Health Technology Assessment of High Risk Medical Devices »

Activités	Ghislaine Mathieu	Bryn Williams-Jones	Eric Racine
• Identification du sujet de l'article	✓	✓	
• Collecte de la littérature	✓		
• Examen/Analyse/Interprétation de la littérature	✓		
• Première version manuscrite basée sur l'analyse / interprétation de la littérature • Développement des arguments et thèses à défendre	✓		
• Analyse / évaluation critique et commentée de la version préliminaire • Ajout de matière nouvelle (contenu scientifique) pour étayer certains argumentaires, positionner certains points particuliers, réclamer de nouvelles données		✓	
• Discussion sur les objections et les argumentaires à défendre et positionner	✓	✓	
• Analyse complémentaire de la littérature • Ajout de données complémentaires • Nouvelle mise en forme du manuscrit	✓		
• Analyse / évaluation de la nouvelle version manuscrite pour valider le contenu scientifique • Commenter, proposer des changements et suggérer de nouvelles références		✓	✓
• Mise en forme finale du manuscrit pour soumission	✓	✓	
• Revue finale pour commentaires et dernières corrections	✓	✓	
• Soumission de l'article à une revue scientifique	✓		
• Auteur de correspondance (responsable auprès de la revue)	✓		

BEYOND COST-EFFECTIVENESS: INTEGRATING ETHICS INTO HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT OF HIGH RISK MEDICAL DEVICES

Submitted to *Life Sciences, Society & Policy*

Ghislaine Mathieu, MA, PhD candidate

Bioethics Program, Department of Social and Preventive Medicine, School of Public Health, University of Montreal



Bryn Williams-Jones, PhD

Bioethics Program, Department of Social and Preventive Medicine, School of Public Health, University of Montreal

Abstract (238)

Innovative high-tech high risk medical devices, such as active or non-active implantable devices, are major drivers of increases in healthcare costs. Such technologies raise important questions about cost-effectiveness, utility and equity in access to potentially beneficial treatments that could dramatically improve patients' quality of life, even restoring functional capabilities for people with severe debilitating conditions. But unlike pharmaceutical drugs, most of these devices cannot be benchmarked against other traditional commodity products. Their use also raises important socio-ethical issues (e.g., socio-economic value, equity, autonomy, capacity to understand risks) that need to be addressed so that decision-making about the introduction of new and often costly medical devices into the healthcare system is not be based essentially on cost-effectiveness assessments. Given the potential benefits and associated risks of high risk devices (both economic and socio-ethical), an exhaustive literature review found that Health Technology Assessment (HTA) agencies seem to have paid much less attention to the assessment of high risk medical devices than to any other medical treatment. If they are to fulfill their role of providing clinicians (and patients) and decision-makers with the information needed to make informed decisions about the use of medical devices, then Health Technology Assessment agencies need to examine these technologies, in all their social, ethical and economic complexity. Specifically, the Health Technology Assessment process should examine, simultaneously, the *economic* issues, the *clinical*

evidence and the *ethical considerations* associated with the use and dissemination of medical devices.

Keywords: health technology assessment, medical devices, cost-effectiveness, ethics

INTRODUCTION

When we first began conducting research on the specific ethical issues related to high risk medical devices – in the context of a study examining the implications of the use of Deep Brain Stimulation (DBS) as a functional neurosurgery procedure for last-resort treatment of Parkinson’s disease – we anticipated that concerns would centre on the issue of informed consent in the context of experimental research or clinical practice (Rabins et al. 2009; Schermer 2011; Dunn et al. 2011). But, with the extension in use of DBS to other indications (e.g., the treatment of depression or obsessive compulsive disorder), further serious ethical issues have been raised, for example with regards to equity in access to services in the context of resource allocation decisions (Bell et al. 2009), and the growing incidence of serious adverse outcomes (Erickson-Davis 2012; Fins et al. 2012; Goldberg 2012; Grant et al. 2014; Gilbert 2013; Kraemer 2013). This finding was surprising, because like many people, we were under the mistaken impression that the evaluation and approval of medical devices followed a similar path as that for pharmaceutical drugs or other medical treatments, i.e., animal testing, pre-clinical studies, and 3-4 phases of clinical trials, in order to demonstrate their safety and efficacy prior to decisions about inclusion in healthcare systems.

Medical devices now constitute a major part of the technologies used in modern healthcare, and Health Technology Assessment (HTA) agencies play an important and complementary role to that of regulators in ensuring the appropriate introduction and use of safe and effective medical devices, i.e., by capturing information on technical performance, cost-effectiveness and potential complex socio-ethical issues associated with the use of medical devices and their diffusion in healthcare systems (WHO 2011). It is thus surprising to note how little attention HTA agencies have paid to medical devices – and especially those that are high risk – as compared to the assessment of pharmaceutical drugs (Lehoux et al. 2004; Siebert et al. 2002; EUnetHTA 2008). In part, this may be due to the fact that HTA exercises are often performed once devices are implemented in clinical practice; but because many medical devices experience an extremely short product life cycle – sometimes as little as 18 months – many devices may never be subjected to HTA evaluation (Ferrusi et al. 2009). Further, ambiguity about clinical end points, the limited number of potential end users, the

lack of long-term efficacy data, and the incremental nature of innovation may make HTA evaluations particularly challenging (O'Malley 2010; Campbell 2008; Fattore et al. 2011).

Beyond these technical difficulties in evaluating medical devices, our intuition was that there were socio-ethical concerns particular to high risk medical devices that may be especially difficult to address within current HTA practices. Many, if not most high risk medical devices are used as treatments of last resort (e.g., DBS for drug-refractory Parkinson's Disease), or in life-saving procedures (e.g., stents), thus necessarily involving vulnerable patient populations. Yet, simply because a patient/research participant is vulnerable does not mean that he or she cannot give a free and informed consent, or that they should be excluded on paternalistic grounds. It is most important that researchers and clinicians address the vulnerability of patients, not as something that *necessarily* impairs decision-making; patients can be vulnerable at one point in time, but not all the time, nor does vulnerability mean that patients are unable to protect their own interests (Bell et al. 2014, in press). A nuanced ethical analysis should consider the nature and level of risk for patients/participants along with the potential benefits of the intervention; but such an analysis should also consider issues of justice and equity in access to potentially beneficial but also very costly treatments (i.e., who should receive which treatment, and based on what criteria?). The difficulty in assessing such socio-ethical issues was expressly mentioned by Murray Krahn, from the Toronto Health Economics and Technology Assessment Collaborative, during the closing discussion of the 2010 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) symposium in Halifax: "Devices are tougher to evaluate because their effectiveness depends on too many ethical issues". A poster at this same symposium, by Boucher and colleagues, confirmed that the assessment of ethical and legal issues occupied the last rank among the 11 prioritization criteria used for HTA (Boucher et al. 2010). Because HTA is supposed to provide information and recommendations to decision makers about the *impact and consequences* of the dissemination of new technologies (whether pharmaceuticals or medical devices) into healthcare systems, it is of utmost importance that HTA agencies address these socio-ethical issues alongside cost-effectiveness analyses.

In this paper, we describe the tension between ethics and cost-effectiveness in HTA analyses of high risk medical devices. We argue that HTA processes must examine, at the same time, the *ethical considerations* associated with the use and dissemination of medical

devices (e.g., socio-economic value, fairness and equity, autonomy, understanding of risk and benefits), the *clinical evidence* (e.g., performance and outcomes), and the *economic* issues.

THE MEDICAL DEVICE ENVIRONMENT

Some medical devices are more risky than others, yet information about risks and benefits is not equally distributed across all stakeholders. For example, when patients need a knee or hip prosthesis, they usually know almost nothing about regulatory risk classification, nor do they have a say regarding which manufactured device they will have implanted. They must trust their physician's clinical judgment – and the choice of the hospital – regarding the utility, performance and pertinence of a chosen device. In turn, it is essential that patients, clinicians and healthcare institutions be able to trust that the medical devices that they will use or have implanted are safe and effective, and been subject to appropriate regulatory oversight. So one would reasonably assume that medical device regulations are aimed at ensuring that patients receive the right treatment for the right condition, and that physicians/institutions have access to all appropriate information about the safety and effectiveness of the medical devices they may use.

Following a review of the major national regulatory processes in five developed countries (i.e., Australia, Canada, the European Union, Japan, and the United States; members of the International Medical Device Regulators Forum) about the evaluation and approval of high risk medical devices for market entry (Mathieu and Williams-Jones, in review), we observed that the regulation of medical devices is different in many aspects from that of pharmaceutical drugs, and often far less rigorous (following table), even if the risks posed by devices are often different from those for drugs (Parvizi and Woods 2014). This difference is due in part to the nature of the technology: medical devices are commonly developed through an ongoing and iterative process that blurs the lines between research and clinical application (i.e., test, apply, modify, test again); further, studies may involve very small cohorts of patients (e.g., sometimes less than a hundred), especially for high risk devices, such as DBS, that may be treatments of last resort. Long term performance can also be affected by manufacturing failures, which may not be detected in pre-market studies (Parvizi and Woods 2014). The result is that the evidence required for regulatory approval of a new medical device for clinical use and release onto the market may be much less comprehensive than what would

be expected of pharmaceutical drugs. Unfortunately, this means that significant adverse outcomes may only be detected following widespread clinical application of medical devices, leading to large scale product recalls (Lanzer and Brownlee 2010; Zuckerman et al. 2011). Weaknesses with the current assessment of the safety and effectiveness of high risk medical devices, both at the premarket and post-market phases, has led many countries to modify their regulations, and to begin implementing mechanisms to help develop more robust and reliable evidence to prove long term safety and effectiveness of medical devices (Mathieu and Williams-Jones, in review).

Table 11: The Medical Device Environment

Industrial environment	<ul style="list-style-type: none"> • Innovation based on incremental findings (drugs are static entities once approved) • Short product life cycle (≤ 18 months) • Devices result from rapid product modifications (18-24 months, compared to 2-4 years for drugs) – which may impact efficacy (Drummond et al. 2009) • Product development mostly based on mechanical engineering and advances in biomaterials • Many small and medium enterprises, few major companies • Monopolistic environment in some areas (e.g., active implantable devices) • No comparator products most of the time • R&D programs and patent strategies (Gold et al. 2009; Dykeman and Abramson 2011)
Clinical environment	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical studies focus on very select patient groups, limiting generalization of evidence of benefits to other patient groups (Sorenson et al. 2011) • Trials involve small cohorts (less than 100), seldom large enough to demonstrate statistically significant differences in cost-effectiveness (Sorenson et al. 2011) • Trials have a short-term duration, making long-term effects difficult to capture • Lack of animal models (e.g., DBS for treating depression) • Randomized Controlled Trials (RCT) and blinding are very difficult to perform, e.g., if involve unethical procedures such as sham surgeries (Drummond et al. 2009) • Many devices offer potential for multiple applications (e.g., DBS, rTMS), thus opening the door to “off-label use” • Effectiveness may rely on skills and experience of individual clinicians (Drummond et al. 2009)

Regulatory environment	<ul style="list-style-type: none"> • Less rigorous review mechanisms than for drugs (Hines et al. 2010) • No phased safety-efficacy assessment (unlike phases I, II and large phase III for drugs) • Approval for marketing often issued within a year after manufacturer has filed for a license (unlike the 2-3 years for drugs) • Evaluation done according to a risk classification • Costs are not an issue examined by regulatory authorities • Often no requirement for new applications (off label use) for already approved devices, provided an institutional research ethics board approves investigational clinical use
------------------------	---

Many new and sophisticated medical devices – which often also involve recourse to expensive surgical procedures – are used in clinical practice to alleviate the symptoms of important disabilities (e.g., orthopaedic prostheses), enhance patients’ quality of life (e.g., active implantable brain stimulators), and even prolong or save lives (e.g., pacemakers). But rapid progress and introduction of innovative new medical technologies are also becoming major cost drivers in industrialized countries (Goyen and Debatin 2009; Lehoux 2010). For example, the rate of hip and knee replacements increased by over 25% between 2000 and 2009 in most of the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) countries (OECD 2011), and continuous technological advances are facilitating an explosion in demand for and use of device-based treatments, threatening already strained healthcare budgets (Goyen and Debatin 2009; Lehoux 2010). Faced with an ageing population and a rising incidence of chronic diseases (e.g., obesity, diabetes), many developed countries foresee an increased use of medium and high-risk medical devices (Goyen and Debatin 2009; Wallner and Konski 2008; Bipartisan Policy Center 2012) and an accompanying use of highly complex technologies in clinical care, such as robotic surgical devices (Barbash and Blied 2012). The following table shows examples of the costs of medical devices that are seeing expanded use in clinical practice.

Table 12: Costs of Select Medical Devices Seeing Expanded Use (in \$US)

Medical Device	Cost
Renal dialysis for end-stage kidney failure (hemodialysis)	\$87,500 per patient per year (United States Renal Data 2012)
Coronary angioplasty	Up to \$14,400 (OECD 2011)
Implantable cardioverter-defibrillators	In 2008, prices ranged from \$24,000 to \$57,000 for complete

(ICD)	procedure (Berkeley Center for Health Technology 2008)
Vagus Nerve Stimulation (VNS) for the treatment of drug-resistant epilepsy	≤\$24 000 including costs of surgical procedure (Washington State Health Care Authority 2009)
Deep Brain Stimulation (DBS) for treatment of Parkinson	Between \$53,500 and \$69,300 for staged bilateral implantation (McClelland 2011; Lad & al 2010)

When faced with high cost technologies, governments may be tempted to ration use in order to control costs, limiting accessibility to a few patients, or use for only specific applications. In the case of DBS – which has been approved in the European Union (EU) and in the US for treating obsessive-compulsive disorder (OCD), and in Canada for treating epilepsy – some Canadian provinces and many private or public US insurers have been tempted to either restrict or deny access to DBS, on various grounds. For example, despite Health Canada approval of DBS to treat epilepsy in 2012, the Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC) concluded that there was insufficient evidence to make a recommendation for authorizing the use of DBS with drug-resistant epilepsy (OHTAC 2013).

As previously mentioned (see Table 1), and unlike for pharmaceutical drugs, premarket long-term studies for medical devices are difficult to design, and pilot studies involving healthy volunteers are almost impossible to perform for medium and high risk devices. Premarket device trials are performed to demonstrate safety and efficacy, and typically this necessitates fewer subjects than for drugs. In many instances, double-blind studies are not feasible (e.g., unethical placebo/sham controls), are inadequate (e.g., participants are not representative of the patient population), or are inappropriate (e.g., performance of a device might require long-term follow-up) (Siebert et al. 2002). Further, there is mounting evidence in the scientific literature about overly expeditious market approval processes for medical devices (Avorn 2010; Dhruva et al. 2009). As Dr. David Urbach – a surgeon with Toronto’s University Health Network – reported in a TV interview in January 2012, “regulators such as Health Canada and the US FDA require fairly rudimentary, small studies on devices over a short period of time, often without a control group” (CBC News 2012). Just a few months later, in a CBS interview reported by Michelle Castillo, Nancy Metcalf from Consumer Reports mentioned that many devices, like hip replacements, lap-bands and defibrillators may not be as safe as the people implanted with them may think, because many implantable devices are not tested to make sure they are safe (Castillo 2012).

In such a context, institutions (e.g., clinicians and hospitals) that must decide on how to spend limited health care budgets (Wyse and Mitchell 1998) may be ill prepared to evaluate the safety, efficacy and cost-effectiveness and the ethical implications of making a particular medical device available to some but not all patients who may be in need and benefit. This situation is particularly challenging for patients, both in terms of quality of life but also with regards to fairness and equitable access. When not covered by public or private health insurance programs, only those patients who can afford to pay “out-of-pocket” will receive services; in other cases, the choice of pursuing treatment can lead to major financial hardship, even bankruptcy. If unable to access newer and expensive technologies because of restricted use or because of high out-of-pocket costs, patients may turn to participation in clinical trials, raising concerns about autonomous choice and informed consent, and long term accessibility (e.g., follow-on care after study completion) (Wyse and Mitchell 1998; Raftery 2001). This situation also creates serious tensions and ethical conflicts for physicians whose duty of beneficence/nonmaleficence directs them to provide their patients with the best treatment available to advance their patients’ best interests – if the technology exists and may be effective. As for drugs, doctors and health administrators may have a limited understanding of the full range of cost and socio-ethical implications of decisions about whether or not to cover particular medical devices (Allan et al. 2007; Okike et al. 2014; Streit et al. 2013).

Post-market surveillance or long-term observational studies of medical devices thus become essential, because they are the primary means of documenting long-term side effects of high risk devices; and HTA becomes a major tool to develop significant clinical evidence based on real-world practices, including the off-label use of new devices. Such follow-up is particularly critical when, for example, a new indication of use has been approved (e.g., DBS, Vagus Nerve Stimulation (VNS), repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)) or when the use of a high risk device becomes widespread; HTA thus becomes part of post-market surveillance practices, playing a complementary role with regulators. But when HTA also includes, as it should, analyses of the socio-ethical and policy implications raised by a particular medical device, it becomes a significant source of high-quality and reliable information that clinicians and hospitals can use to 1) judge the validity of manufacturer claims about the efficacy and cost-effectiveness of devices (Resnic and Normand 2012;

Hauser 2012), and 2) decide how to fairly allocate limited healthcare budgets on potentially beneficial but costly technologies.

GAPS IN THE COST-EFFECTIVENESS APPROACH

Decisions based on cost-effectiveness often take a utilitarian approach in allocating healthcare resources to maximize the positive outcome across a population in the context of scarce resources (Sulmasy 2007). Particular fairness and justice concerns – e.g., equity with regards to specific patients or vulnerable populations – can thus become background considerations. According to Callahan (2012), in times of cost-containment, cost-effectiveness analyses may produce evidence that, to some extent, supplants physicians’ clinical judgment and so influences or directs practices and choices along particular evidence-based pathways; although it should be noted that many healthcare professionals actively resist the imposition of clinical guidelines. So while methodologies used by HTA to collect and assess data may aim to provide recommendations to guide decision-making regarding clinical practice (what physicians should do) and service provision (which patients can have access), results may lead to the development of rigid guidelines that decision-makers (either in private or public healthcare systems) try to impose on institutions’ and physicians’ choices, neglecting other important principles such as sensitivity to patient differences and needs (Callahan 2012). Cost-effectiveness may be commonly perceived to be the most appropriate criteria for decision-making in healthcare, but sometimes this will mean that major socio-ethical issues remain unexamined (e.g., disease severity, patient autonomy, values, expectations, preferences, trust towards the healthcare system, healthcare provider autonomy, fairness among patients) (Berghmans et al. 2003; Williams 1992).

As already mentioned, regulatory organizations such as Health Canada or the US Food and Drug Administration (FDA), do not examine cost issues associated with health technologies; their focus is exclusively on ensuring safety and efficacy of new medical technologies before delivering approval for release onto the market. HTA has thus gained considerable influence in public decision-making, because their assessment practices – which rely mainly on cost-effectiveness analyses (Johri and Norheim 2012) – can provide decision makers with high-quality information on the net patient benefits and cost-effectiveness of the

device (or drug) under assessment (Ware et al. 2011). As such, HTA plays a major role to influence which technologies are integrated into public and private healthcare systems.

There is no doubt that a cost-effectiveness analysis is a powerful tool to evaluate health interventions, but it often does not take into account potential downstream savings (Owens et al. 2011). For example, some medical devices may look costly in the short-term from a cost-benefit/cost-effectiveness perspective, but more long-term analyses may show significant advantages when the device is compared with standard treatments or alternatives. High-cost medical devices may have good value if they are highly beneficial for those who have access to them (e.g., DBS). But if rationing becomes the ultimate goal in times of cost-containment, decision-makers may put restrictions on the use of specific technologies regardless of their effectiveness or value (Owens et al 2011). For example, it may be tempting to deny coverage of VNS implantation for drug-refractory depression because of the high cost of such devices and procedures, when rTMS or even electroconvulsivotherapy (ECT) may provide almost the same benefits. But, in the long-term, VNS could improve clinical symptoms of severe depression and enable an amortisation of hospitalisation costs and drug treatments (Sperling et al. 2009; Dell’Osso et al. 2013), above and beyond what might be possible with rTMS and ECT (which tends to have time limited benefits). Although VNS was approved by the FDA in 2005, there is still little solid evidence of effectiveness from long-term clinical trials (Martin and Martín-Sánchez 2012; Rizvi et al. 2011).

Some factors may even outweigh economic concerns, such as improvements in patient quality of life or patient and physician preferences. Owens and colleagues (2011) suggest three key assessment concepts for better understanding the value of a particular healthcare intervention: 1) what are the net benefits, the harms, and costs for patients and healthcare systems; 2) what are the downstream costs besides those of the intervention itself; and 3) what is the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) (Weintraub and Cohen 2009). Cost-effectiveness evaluations should thus assess both the benefits and the costs of delivering high-value care, including considerations of equity that may determine an intervention’s use (Owens et al. 2011).

It is understandable that decision-makers have faith first in cost-effectiveness analysis because it appears to be an impartial and neutral instrument to control both healthcare delivery and associated costs (Berghmans et al. 2003). The problem, though, is that this reliance on

cost-effectiveness analysis does not necessarily serve the goals of good medicine, from the perspective of both patients and physicians, when the least expensive treatment may also be the least appropriate to improve the health of the target population. Further, as the results of cost-effectiveness are often expressed in purely quantitative terms (e.g., monetary savings, QALYs), it may become difficult to appreciate other considerations, such as: the trade-offs made between maximizing overall health benefits and equity considerations (Johri & Norheim 2012); understanding how decisions may affect the autonomy of patients, and their expectations of the risk/benefits from use of the device. and the judgment of physicians who may be under pressure to work according to reimbursement policies and clinical practice guidelines (Berghmans et al. 2003). Contrary to what some may think, a cost-effectiveness analysis is not a morally neutral way to make allocation decisions (Sulmasy 2007), i.e., allocation decisions based on economic outcomes mainly value monetary judgments. The usefulness of a cost-effectiveness analysis is to optimize efficiency of resource allocation decisions in healthcare systems; but these decisions must also take into account social concerns (WHO 2003).

Hofmann argues that values constitute the framing of the problems along with the solutions that technologies are to solve (Hofmann 2008). All health technologies, whether drugs or devices, are value-laden because they are as much constitutive of healthcare systems as they are of conceptions of health and disease; they are not simply neutral artefacts or objects, but are interwoven with their societal context (Reuzel et al. 2001). Thus any device that might be seen as “the” solution to a specific health problem can raise unanticipated socio-ethical problems. The cochlear implant is a good example: promoted as a “cure” for profoundly deaf people, especially children, activists from the deaf community have mobilized in many countries to resist its social diffusion (Faulkner 2009) because they perceive this technology as a threat to the “deaf culture”, instead of as a significant and beneficial advancement aimed at helping those who are hearing impaired “integrate” with the dominant hearing community (Gonsoulin 2001). An in-depth social and ethical evaluation of a medical device, that is part of a comprehensive HTA process, should thus aim to capture the overall outcomes for individuals as patients, for the healthcare system and healthcare settings, and for society as a whole (Autti-Rämo and Mäkelä 2007; Braunack-Mayer 2006), including attention

to non-economic values (ten Have 2004) and means to avoid unethical corollaries such as unjustified discrimination or stigmatisation.

APPROACHES TO INTEGRATING ETHICS AND HTA

Recently, Johri and Norheim (2012) examined the many techniques proposed in the literature to integrate equity (and other ethical) concerns within a cost-effectiveness analysis; they conclude that if the equity concepts could be clarified, it may strengthen techniques in HTA recommendations, thus facilitating decision-making (Jorhi and Norheim 2012). HTA experts and decision-makers may think that ethics is too much about “moral values” and not enough about evidence. Some may advance that those who produce ethical analyses, i.e., bioethicists, work according to methodological processes that appear too abstract (e.g., conceptual) to effectively assess evidence, or even that the analytical processes are not sufficiently transparent and so are unavailable for objective evaluation that may facilitate decision-making.

But while bioethics is a world of many concepts and values, this does not mean that there is a lack of functional methodological techniques to facilitate the evaluation of socio-ethical issues in HTA. In their analysis of different methods for conducting an ethical analysis in HTA, Saarni and colleagues (2011) present four methods – the EUnetHTA model, casuistry, axiology, and principlist frameworks; they tested these four through an evaluation of the surgical treatment for obesity. Each of four methods addressed issues associated with personal responsibility, discrimination and justice, and all took stakeholder values into account; Saarni and colleagues concluded that regardless of the method or approach employed, ethical analyses can yield relevantly similar results (Saarni et al. 2011). Yet, it may be overly idealistic to imagine that any one approach is the only way to effectively assess the ethical issues raised by or associated with a particular medical technology (Heitman 1998). As each medical technology is unique in itself, it is associated with its own particular set of values and challenges, an HTA process could benefit from drawing upon diverse ethical perspectives (Hofmann 2008).

Although an examination of the socio-ethical issues of technologies is supposed to be an integral part of the HTA process, it is unfortunately still an infrequent occurrence in practice. Findings from a study conducted by DeJean and colleagues (2009) that examined 608

Canadian HTA agency reviews found that only 17% of these addressed ethical issues (DeJean et al. 2009). These findings are worrisome, given that documenting and explaining socio-ethical issues might be very useful – and complementary to clinical epidemiology and economic analyses – for decision making about controversial, complex, or expensive medical treatments (Potter et al. 2008). A good example is DBS, which involves the implantation of a sophisticated and expensive medical device with multiple indications, and that has raised major socio-ethical issues which have been extensively documented in the past few years. Because DBS is an invasive functional neurosurgery and because DBS devices are costly and at very high risk, we examined 8 HTA reports on DBS published during the past ten years – in Australia, Canada (3), the Republic of Ireland, the United States, and the United Kingdom (2) – to see how these ethical issues were treated. Other than in the report of the Health Information and Quality Authority of Ireland, socio-ethical issues associated with DBS use and dissemination were rarely identified and explained in HTA reports (following table).

Table 13: Overview of HTA reports concerning DBS

HTA organization	Country	Issue Date	Objective	Ethical issues examined
Ontario Health Technology Assessment Series (OHTA 2005)	Canada	March 2005	Determine the effectiveness and adverse effects of DBS in the treatment of symptoms of idiopathic Parkinson’s disease, essential tremor, and primary dystonia, and to do an economic analysis if evidence for effectiveness is established	Patient-selection criteria
Medical Services Advisory Committee (MSAC 2006)	Australia	May 2006	To determine the safety, effectiveness and cost-effectiveness of DBS for refractory severe Parkinson’s disease compared with optimal medical therapy	None
Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC) (MUHC 2009)	Canada	November 2009	Literature update on effectiveness and safety of DBS since 2005, and estimating the budget required to meet the shortfall at the MUHC	None
National Institute for Health and Clinical Excellence	United Kingdom	June 2010	Overview of DBS for intractable trigeminal autonomic cephalalgias	None

(NICE 2010)				
NHS Commissioning Board (NHS 2013)	United Kingdom	April 2013	Establishment of a policy on the use of Deep Brain Stimulation (DBS) in movement disorders	Uncertainty about whether DBS interventions represent a wise use of resources
California Institute of Technology (Coy & al 2011)	USA	June 2011	Assessment of current existing DBS treatments for neurological disorders	Customers' preferences
Health Information and Quality Authority (HIQA 2012)	Republic of Ireland	October 2012	Establishment of a national DBS service for Parkinson's Disease, essential tremor and dystonia	Informed consent: understanding potential adverse outcomes Equity: improving access for eligible patients who cannot travel outside of Ireland for DBS care due to lack of financial support Justice and fairness: for existing patients if DBS use is expanded to new indications, and additional services for DBS may reduced overall healthcare services for other neurosurgical patients Conflicts of interest: academia-industry links may impact transparency
Ontario Health Technology Advisory Committee	Canada	October 2013	Evaluate the effectiveness of DBS and VNS for the treatment of drug-resistant epilepsy in adults and children	None

All too often the ethical evaluation is treated as an “add-on” or end-stage component of an HTA process. For example, HTA agencies may seek advice from ethics experts late in the process of assessing a technology, once the question has been determined and the review mechanism finalised. But consultation with ethics experts should occur during the planning phase of an assessment exercise, that is, when defining the research question. The HTA team could then make use of ethics expertise to introduce considerations that go beyond the performance and the costs of an expensive medical device, e.g., by introducing the values and

perspectives of all stakeholders. A cost-effectiveness analysis is necessary but not sufficient; it cannot be done at the expenses of considering socio-ethical issues if the goal is to produce information that will help support transparent and reasoned discussions about the difficult choices to be made regarding fair distribution of healthcare services that produce the best healthcare outcomes.

One interesting method or ethical framework that could be applied to HTA is the principlist approach developed by Beauchamp and Childress (1979). Built around four fundamental principles – i.e., autonomy, beneficence, nonmaleficence, and justice – this framework has been widely used and validated over the past 40 years, in both clinical and public health contexts (Massé and Saint-Arnaud 2003; Klugman 2013), as a means to facilitate ethical decision-making of complex and challenging issues, and its capacity to alert ‘non-philosophical professionals’ to the ethical dimensions of a situation in a specific context (Holland 2007). The principlist approach was initially developed in the late 1970s for addressing ethical issues in research (Belmont Report 1979), but Beauchamp and Childress extended it to the clinical setting in 1979 with their first edition of the *Principles of Biomedical Ethics* (Beauchamp & Childress 1979). Although the principlist approach is not a standard methodology currently used by HTA organizations, it has been presented as a relevant approach to analyzing ethical issues associated with health technology. In 2005, the International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) designed a working group to examine the handling of ethical issues; the group endorsed the principlist approach, although according to the report’s authors, it may be difficult to relate to the economic part of HTA; as such, the Working Group suggested that there may be not one specific method to address ethical issues (INAHTA 2005). Nevertheless, Braunack-Mayer (2006) argues that the principlist approach may in fact be ideally suited to HTA, because the strength of this approach is that it brings together principles and their practical implications (i.e., it is context-specific), with the aim of balancing each one against the other. The principles are used in a non-hierarchical manner, nor are they treated as moral absolutes; instead, they describe basic and widely shared values (DeMarco 2004), and in their application, can help users to engage in a nuanced reflection about challenging moral problems in order to move towards the development of practical ethical solutions (McCormick 2013).

Many HTA agencies around the world claim to handle ethical issues through an approach developed by INAHTA (Burls et al. 2011), which is based on a set of 33 questions that aim at practical integration of general moral issues and to make HTA more transparent, open, and acknowledged (Hofmann 2005). As shown in Table 3, it remains that this approach to handle ethical issues for DBS, has not been adopted or even adapted, except for Health Information and Quality Authority, of Ireland. One interesting aspect for such approach is that this is a principlist-based approach (following table) to facilitate addressing obvious socio-ethical issues by including the perspectives of the primary stakeholders (i.e., patients, physicians, manufacturers, decision-makers), so that answering these questions, or part of these questions can help maximise health benefits for patients given available resources.

Table 14: Hofmann’s approach checklist to tackle ethical issues in HTA

Question	Principles	Values
<ul style="list-style-type: none"> • Does the implementation or use of the technology challenge patient autonomy? • Does the technology in any way challenge or change the relationship between physicians and patient? • How does the technology contribute to or challenge professional autonomy? 	Autonomy	Self-governance Respect Patients’ understanding Capacity to consent
<ul style="list-style-type: none"> • What is the characteristic of the technology to be assessed? • Can the technology harm the patient? • What patient group is the beneficiary of the technology? • What are the interests of the users of the technology? • What are the interests of the producers of the technology? • Are there moral challenges related to components of a technology that are relevant to the technology as such? • Are there morally relevant issues related to the choice of end points in the assessment? • Are there morally relevant issued related to the selection of studies to be included in the HTA? • Are the users of the technology in the studies representative of the users that will apply it in clinical practice? • Are there morally relevant aspects with respect to the level of generalization? • Are there related technologies that have or have not been assessed? • Are there moral issues in research ethics that are important to the HTA? 	Beneficence	Performance Effectiveness Physicians’ expertise Risk-benefit ratio Impact on quality of life
<ul style="list-style-type: none"> • Does the technology in any way violate or interfere with basic human rights? • Does the technology challenge human integrity? • Does the technology challenge human dignity? • Does the technology challenge social values and arrangements? 	Nonmaleficence	Dignity Integrity Non-discrimination Non-stigmatization

<ul style="list-style-type: none"> • Does the widespread use of the technology change our conception of certain persons (or diseases)? • Does the technology contest religious, social or cultural convictions? • Is the symbolic value of the technology of any moral relevance? 		Safety
<ul style="list-style-type: none"> • What are the reasons that this technology is selected to be assessed? • What are the morally relevant consequences of the implementation of the technology? • Will there be a moral obligation related to the implementation and use of a technology? • Can the use of the technology in any way challenge relevant law? • How does the assessed technology relate to more general challenges of modern medicine? • Are there any related technologies that have turned out to be morally challenging? • How does the implementation of the technology affect the distribution of health care? • Are there third party agents involved? • What are the interests of the persons participating in the technology assessment? • At what time in the development of the technology is it assessed? • What are the moral consequences of the HTA? 	Justice	Fairness Equity Solidarity Access to healthcare Availability of expertise Sustainability of healthcare systems Policy-making

Source: Hofmann 2008

Integrating ethical reflection into HTA must be context sensitive, according to Burls and colleagues (2011), because socio-ethical issues of a technology are linked to its development and use, and to each stakeholder involved in its development and use. They thus call for a reflexive approach, and building on Hofmann framework, propose a 13-question process as a starting point to motivate socio-ethical reflection and evaluation in any HTA exercise (following table).

Table 15: Burls and colleagues’ process framework

<ol style="list-style-type: none"> 1. Why was this technology selected for assessment? 2. At what point in a technology’s development should it be assessed? 3. Are there moral challenges related to components of the technology? 4. Are there related technologies? 5. What are the characteristics of the technology to be assessed? 6. Is the symbolic value of the technology of moral relevance? 7. Are there morally relevant issues to the choice of endpoints in the assessment? 8. Are there morally relevant issues related to the primary studies? 9. Are there moral issues from research ethics that are important? 10. Are the users of the technology in the studies representative of the users that will apply it? 11. Are the participants representative of those who will receive the technology in practice?
--

- | |
|--|
| <p>12. Is the economic evaluation and modeling ethically appropriate?</p> <p>13. What are the moral consequences of implementing the technology and using the HTA?</p> |
|--|

Source: Burls et al. 2011

Extending the use of this framework process for high risk devices may be much helpful to identify issues that could have significant impact on their indication for use (patient population) and dissemination into healthcare systems. High risk devices do not aim at curing the disorders for which they are used in clinical practice. Instead, their purpose is to treat or manage the symptoms associated with a disorder, and to restore some measurable quality of life for individuals in desperate need of treatment - because for many, these devices are treatments of last-resort (e.g., DBS, knee/hip implantable prosthesis, pacemakers).

CONCLUSION

Healthcare systems are increasingly facing with an accelerated introduction on the market of highrisk medical devices, some of which may be used extensively because of their direct benefit for patients in restoring or improving quality of life (e.g., pacemakers, hip implants, neurostimulators). This raises a host of social, economic and ethical challenges that are simply not addressed by current cost-effectiveness-based HTA processes. It is important to recognize that social dimensions are constitutive of technologies (Johri and Lehoux 2003), and that the implementation and use of technology is never value-free (van den Hoven 2007). One must thus consider the social-ethical aspects of multiple uses of high-risk devices, which may become major cost-drivers for healthcare systems but yet have significant clinical outcomes in the long-term for desperate patients and so respond to needs and preferences (Ferrusi et al. 2009; Harris et al. 2011; Goeree et al. 2009). As such, when assessing high risk devices, we strongly feel that experience and expertise are required; and this means that bioethicists should become active members of the assessment team, participating from the very beginning in framing the research question and then integrating ethical questioning throughout the assessment process (Autti-Rämo and Mäkelä 2007).

The review of social and ethical issues associated with a technology should not be limited to a meta-analysis of the relevant literature, nor should it be performed separately or published as a separate literature review to become an appendix to an HTA report (Droste et

al. 2006). An analysis of ethical issues must be distinguished from examining the legal issues because law and ethics are separate analytic systems, thus sometimes (but not always) generating distinct conclusions (Duthie and Bond 2011). Instead, ethical issues should be made “explicit and emphasized” throughout the HTA process (Hofmann 2008). The evaluation of the safety, effectiveness and costs of a medical device each includes their own ethical concerns (e.g., value judgments, interests), as does the device itself. Further, safety, effectiveness and costs are each “context sensitive” because they depend not only on the effectiveness of the technology under assessment, but also on the organization of the healthcare system (Gallo 2004). The choice of introducing a new medical device, especially one that is high risk or extending its clinical applications should, we argue, benefit from ethical analyses that consider, amongst other principles, autonomy, beneficence/nonmaleficence and justice for those patients who need care, and for those professionals who provide healthcare services. In that sense, issues surrounding economics (e.g., budget restrictions) may raise some ethical concerns that could be in conflict (e.g., autonomy vs. fairness, quality of life vs. limited resources, duties of care vs. impact on system sustainability). Ethical expertise is best suited to exploring options and attempts to propose alternatives that make HTA processes more comprehensive, more inclusive, and more transparent in order to help decision-making. HTA recommendations that are based solely on a cost-effectiveness analysis cannot guarantee that they have addressed non-quantitative issues, such as justice (equity, fairness in access), quality of life (from patients’ perspectives), the meaning of the disease, or the perspectives of other stakeholders involved (Hofmann 2008; DeJean et al. 2009; Skorupinski and Ott 2002). As for high risk devices, an ethical HTA exercise should thus extend assessment of evidence about the costs, therapeutic efficacy and safety of a technology under evaluation, to also include the contextual socio-ethical issues or challenges that are associated, in order that decision-makers have the information necessary to make the most informed, if not the best, judgments for stakeholders, healthcare systems and society.

Acknowledgements

The authors would like to thank Eric Racine for very helpful remarks on drafts of this paper. Authors would also like to acknowledge contribution of Marc-Andre Gagnon, Isabelle Ganache and Pascale Lehoux for their much appreciate advice on first draft of the paper. Mathieu was supported by scholarships from the Centre interuniversitaire de recherche sur la science et la technologie (CIRST), Centre de recherche en éthique de l'Université de Montréal, and Institut de recherches cliniques de Montréal (IRMC); Williams-Jones' research was supported by the Ethics Office of Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

References:

- Allan, G Michael, Joel Lexchin, and Natasha Wiebe, 2007. Physician Awareness of Drug Cost: A Systematic Review. *PLoS Medicine* 4(9): e283. doi:10.1371/journal.pmed.0040283.
- Autti-Rämo I, and M Mäkelä. 2007. Ethical Evaluation in Health Technology Assessment reports: an Eclectic Approach. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 23:1-8.
- Avorn, J. 2010. Regulation of Devices. *BMJ* 341:c5730. doi: 10.1136/bmj.c5730.
- Barbash, GI, and SA Glied .2010. New Technology and Health Care Costs – The Case of Robot-Assisted Surgery. *The New England Journal of Medicine* 363:701-704.
- Beauchamp, Tom L, and James F Childress. 1979. *Principles of Biomedical Ethics*. 1st Edition. Oxford University Press, New York: Oxford University Press.
- Bell, Emily, Eric Racine, Paula Chiasson, Maya Dufourcq-Brana, Laura B Dunn, Joseph J Fins, Paul J Ford, Walter Glannon, Nir Lipsman, Mary Ellen MacDonald, Mary Pat McAndrews, and Debra JH Mathews. 2014. Beyond Consent in Research: Revisiting Vulnerability in Deep Brain Stimulation for Psychiatric Disorders. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 23 (in press).
- Bell, Emily, Ghislaine Mathieu, and Eric Racine. 2009. Preparing the Ethical Future of Deep Brain Stimulation. *Surgical Neurology* 72:577-586.
- Belmont Report. 1979. *Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. US Department of Health and Human Services. <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html>. Accessed 28 November 2010.
- Berghmans, R, M Berg, and M Van den Burg. 2004. Ethical issues of cost effectiveness analysis and guideline setting in mental health care. *Journal of Medical Ethics* 30:146-150.
- Berkeley Center for Health Technology. 2008. Pacemaker and Implantable Cardioverter-Defibrillator (ICD) Implant Procedures in California Hospitals. Issue Brief 2(8). <http://www.berkeleyhealthtech.org/docs/Vol.2.8.Pacemakers.pdf> . Accessed 12 January 2013.
- Bipartisan Policy Center. 2012. What is Driving U.S. Health Care Spending? America's Unsustainable Health Care Cost Growth. <http://bipartisanpolicy.org/sites/default/files/BPC%20Health%20Care%20Cost%20Drivers%20Brief%20Sept%202012.pdf> . Accessed 20 February 2013.

Boucher, Michel, Don Husereau, and Hussein Noorani. 2010. Value of a Criteria-Based Approach for HTA Topic Prioritization: The Canadian Experience. Poster presented at the 2010 Annual Symposium of the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Halifax (Canada). 18-20 April 2010.

<http://www.cadth.ca/en/events/cadth-symposium-archives/symposium-2010/posters>. Accessed 10 January 2011.

Braunack-Mayer, AJ. 2006. Ethics and Health Technology Assessment: Handmaiden and/or Critic? *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 22:307-312.

Burls, Amanda, Lorraine Caron, Ghislaine Cleret de Langavant, Wybo Dondorp,, Christa Harstall,, Ela Pathak-Sen, and Bjørn Hofmann. 2011. Tackling Ethical Issues in Health Technology Assessment: A Proposed Framework. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 27:230-237.

Callahan, Daniel. 2012. Health Technology Assessment Implementation: The Politics of Ethics. *Medical Decision Making* 32: E13-E19. doi: 10.1177/0272989X11418672.

Campbell, Gregory. 2008. Statistics in the World of Medical Devices: the Contrast with Pharmaceuticals. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 18:4-17.

Castillo, Michelle. 2012. CBS News. Investigation: Most Medical Devices Implanted in Patients Without Testing. March 28, 2012.

http://www.cbsnews.com/8301-504763_162-57405787-10391704/investigation-most-medical-devices-implanted-in-patients-without-testing . Accessed 15 February 2013.

CBC News. 2012. Hip Implant Lawsuits Pile Up. Jan 3, 2012.

<http://www.cbc.ca/news/health/story/2011/12/28/medical-devices-hip-implants-lawsuits-chasing-cures.html> . Accessed 15 February 2013.

Coy, AF, B Balaji, D Kim D, and X Yu . 2011. Deep Brain Stimulation: A Technology Assesment. <http://www.pickar.caltech.edu/e103/FinalReportRedacted.pdf> . Accessed 8 December 2012.

DeJean, Deirdre, Mita Giacomini, Lisa Schwartz, and Fiona L Miller. 2009. Ethics in Canadian Health Technology Assessment: A Descriptive Review. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 25:463-469.

Dell’Osso, B, L Oldani, MC Palazzo, I Balossi, M Ciabatti, and AC Altamura AC2013. Vagus Nerve Stimulation in Treatment-Resistant Depression : Acute and Follow-Up Results of an Italian Case Series. *The Journal of ECT* 29:41-44.

DeMarco, JP. 2005. Principlism and Moral Dilemmas: a New Principle. *Journal of Medical Ethics* 31:101-105. doi:10.1136/jme.2004.007856..

- Dhruva, Sanket S, Lisa A Bero, and Rita F Redberg. 2009. Strength of Study Evidence Examined by the FDA in Premarket Approval of Cardiovascular Devices. *JAMA* 302:2679-2685.
- Droste, Sigrid, Charalabos-Markos Dintsios, and Andreas Gerber. 2010. Information on Ethical Issues in Health Technology Assessment: How and Where to Find Them. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 26:441-449.
- Drummond, Michael, Adrian Griffin, and Rosanna Tarricone. 2009. Economic Evaluation for Devices and Drugs – Same or Different? *Value in Health* 12:402-404 . doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00476.
- Dunn, Laura B, Paul E Holtzheimer Jinger G Hoop, Helen S Mayberg, Laura Weiss Roberts, and Paul S.Appelbaum. 2011. Ethical Issues in Deep Brain Stimulation Research for Treatment-Resistant Depression: Focus on Risk and Consent. *AJOB Neuroscience* 2:29-36.
- Duthie, Katherine, and Kenneth Bond. 2011. Improving Ethics Analysis in Health Technology Assessment. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 27:64-70.
- Dykeman, David J, and Danielle T Abramson. 2011. Patent Strategies for Life Sciences Companies to Navigate the Changing Patent Landscape. *Journal of Commercial Biotechnology* 17:358-364.
- Erickson-Davis, Cordelia. 2012. Ethical Concerns Regarding Commercialization of Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder. *Bioethics* 26:440-446.
- EUnetHTA. 2008. Handbook on HTA Capacity Building. Work Package 8. http://www.inahta.org/upload/HTA_resources/eunethta_wp8_hb_hta_capacity_building1.pdf . Accessed 10 February 2010.
- Fattore, Giovanni, Nikos Maniadakis, Lorenzo G Mantovani, and Giuseppe Boriani. 2011. Health Technology Assessment :What Is It? Current Status and Perspectives in the Field of Electrophysiology. *Europace*. 12:ii49-53. doi:10.1093/europace/eur083.
- Faulkner, Alex. 2009. *Medical Technology into Healthcare and Society: A Sociology of Devices, Innovation and Governance*. New York: Palgrave Macmillan.
- Ferrusi, Iliia L, David Ames, Morgan E Lim, and Ron Goeree. 2009. Health Technology Assessment From a Canadian Device Industry Perspective. *Journal of the American College of Radiology* 6:353-359.
- Fins Joseph J, Gary S Dorfman, and Joseph J Pancrazio JJ. 2012. Challenges to Deep Brain Stimulation: a Pragmatic Response to Ethical, Fiscal, and Regulatory Concerns. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1265:80-90.

Gallo, Pedro. 2004. Integrating Ethical Enquiry and Health Technology Assessment: Limits and Opportunities for Efficiency and Equity. *Poiesis & Praxis* 2:103-117.

Gilbert, Frederic. 2013. Deep Brain Stimulation for Treatment Resistant Depression: Postoperative Feelings of Self-Estrangement, Suicide Attempt and Impulsive-Aggressive Behaviours. *Neuroethics* 6:473-481.

Goeree, Ron, Les Levin, Kiran Chandra, James M Bowen, Gord Blackhouse, Jean-Eric Tarride, Natasha Burke, Matthias Bischof M, Feng Xie, and Darua O'Reilly D, 2009. Health Technology Assessment and Primary Data Collection for Reducing Uncertainty in Decision Making. *Journal of the American College of Radiology* 6:332-342.

Gold, E Richard, Warren Kaplan, James Orbiski, Sarah Harland-Logan, and Sevil N-Marandi. 2010. Are Patents Impeding Medical Care and Innovation? *PLoS Medicine* 7:e1000208. doi: 10.1371/journal.pmed.1000208.

Goldberg, Daniel S. 2012. Justice, Population Health, and Deep Brain Stimulation: The Interplay of Inequities and Novel Health Technologies. *AJOB Neuroscience* 3:16-20.

Gonsoulin, Thomas P. 2001. Cochlear Implant/Deaf World Dispute: Different Bottom Elephants. *Otolaryngol - Head and Neck Surgery* 125:552-556.

Goyen, Mathias, and Jörg F Debatin. 2009. Healthcare Costs for New Technologies. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 36(supp 1):S139-S143.

Grant, Ryan A, Casey H Halpern, Gordon H Baltuch, John P O'Reardon, and Arthur Caplan. 2014. Ethical Considerations in Deep Brain Stimulation for Psychiatric Illness. *Journal of Clinical Neuroscience* 21:1-5.

Harris, Ian, Richard C Jennings, David Pullinger, Simon Rogerson, and Penny Duquenoy. 2011. Ethical Assessment of New Technologies: a Meta-Methodology. *Journal of Information, Communication and Ethics in Society* 9:49-64. doi [10:1108/14779961111123223](https://doi.org/10.1108/14779961111123223).

Hauser, Robert G. 2012. Here We Go Again – Another Failure of Postmarketing Device Surveillance. *The New England Journal of Medicine* 366:10. doi: 10.1056/NEJMp1114695.

Heitman, Elizabeth. 1998. Ethical Issues in Technology Assessment: Conceptual Categories and Procedural Considerations, *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 14: 544-566.

Hines, Jonas Zajac, Peter Lurie, Eunice Yu, and Sidney Wolfe. 2010. Left to Their Own Devices : Breakdowns in United States Medical Device Premarket Review. *PLoS Medicine* 7:7:e1000280. doi:10.1371/journal.pmed.1000280.

HIQA (2012) Health Technology Assessment of a National Deep Brain Stimulation Service in Ireland. Technical Report.

<http://www.hiqa.ie/publications/health-technology-assessment-national-deep-brain-stimulation-service-ireland> . Accessed 15 February 2013.

Hofmann, Bjørn Morten. 2008. Why Ethics Should be Part of Health Technology Assessment. *International Journal of Health Technology Assessment in Health Care* 24:423-429.

Hofmann, Bjørn Morten. 2005. On Value-Judgements and Ethics in Health Technology Assessment. *Poeisis & Praxis* 3:277-295.

Hofmann, Bjørn Morten. 2005. Toward a Procedure for Integrating Moral Issues in Health Technology Assessment. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 21:312-318.

Holland, Stephen. 2007. *Public Health Ethics*. Cambridge (UK): Polity Press.

International Network of Agencies for Health Technology Assessment (2006) INAHTA Health Technology Assessment (HTA) Glossary, Ed. Topfer LA and Chan L, compiled by Facey K, <http://www.inahta.net> . Accessed 10 February 2010.

Johri, Mira, and Ole Frithjof Norheim. 2012. Can Cost-Effectiveness Analysis Integrate Concerns for Equity? Systematic Review. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 28:125-132.

Johri, Mira, and Pascale Lehoux. 2003. The Great Escape? Prospects for Regulating Access to Technology Through Health Technology Assessment. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 19:179-193.

Klugman, Craig M. 2013. Public Health Principlism. *Online Journal of Health Ethics* 4(1). <http://aquila.usm.edu/ojhe/vol4/iss1/4> . Accessed 15 February 2014.

Kraemer, Felicitas. 2013. Authenticity or Autonomy? When Deep Brain Stimulation Causes a Dilemma. *Journal of Medical Ethics* 39:757-760. doi:10.1136/medethics-2011-100427.

Lad SP, PS Kalanithi,, CG Patil, P Itthimathin, S Batya, H Bronte-Stewart, M Boakye, and JM Henderson. 2010. Socioeconomic trends in Deep Brain Stimulation (DBS) Surgery. *Neuromodulation* 13:182-186.

Lanzer, Jeanne, and Shannon Brownlee. 2010. Why the FDA Can't Protect the Public. *BMJ*. 341: 966-978: c4753. doi: 10.1136/bmj.c4753

Lehoux, Pascale. 2010. Technology in the Financial Healthcare Debate: How Design May Reinforce Certain Values and Not Others. *Australasian Medical Journal* 3:434-439.

Lehoux, Pascale. 2008. Why Examining the Desirability of Health Technology Matters. *Healthcare Policy* 3:29-39.

Lehoux, Pascale, Stephanie Tailliez, Jean-Louis Denis, and Myriam, Hivon. 2004. Redefining Health Technology Assessment in Canada : Diversification of Products and Contextualization of Findings. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 20: 325-336.

Martin JLR, and E Martín-Sánchez. 2012. Systematic Review and Meta-Analysis of Vagus Nerve Stimulation in the Treatment of Depression: Variable Results Based on Study Designs. *European Psychiatry* 27:147-155.

Massé, Raymond, and Jocelyne Saint-Arnaud. 2003. *Éthique et Santé Publique : Enjeux, Valeurs et Normativité*. Quebec (Canada) : Presses de l'Université Laval.

McClelland III, Shearwood. 2011. A Cost Analysis of Intraoperative Microelectrode recording during subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 26:1422-1427.

McCormick, Thomas R. 2013. *Principles of Bioethics*. Department of Bioethics and Humanities. School of Medicine. University of Washington.
<https://depts.washington.edu/bioethx/tools/princpl.html> . Accessed 15 February 2014.

MSAC. 2006. Deep Brain Stimulation for the Symptoms of Parkinson's Disease. Assessment report. MSAC Application 1092. Australia.
[http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/content/194E84A93FDB8BE8CA2575AD0082FD27/\\$File/1092-Assessment-Report.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/content/194E84A93FDB8BE8CA2575AD0082FD27/$File/1092-Assessment-Report.pdf) . Accessed 20 December 2010.

MUHC. 2009. Subthalamic Deep Brain Stimulation (DBS): Clinical Efficacy, Safety and Cost Compared to Medical Therapy for the Treatment of Parkinson's Disease. Report no. 28. McGill University Health Center. Montreal (Quebec, Canada).
http://www.mcgill.ca/tau/sites/mcgill.ca/tau/files/DBS_REPORT.pdf . Accessed 21 March 2012.

NHS. 2013. Clinical Commissioning Policy: Deep Brain Stimulation (DBS) in Movement Disorders. Ref. NGCB/D03/P/b.
<http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/d03-p-b.pdf> . Accessed 15 February 2014.

NICE. 2010. Interventional Procedure Overview of Deep Brain Stimulation for Intractable Trigeminal Autonomic Cephalalgias. IP 895. United Kingdom.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13065/51729/51729.pdf> . Accessed 15 February 2014.

OECD, 2011. Cardiac procedures (coronary angioplasty), in *Health at a Glance 2011: OECD Indicators*. OECD Publishing.
http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2011-34-en . Accessed 10 November 2012.

OHTAC. 2005. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease and Other Movement Disorders: An Evidence-Based Analysis. Vol. 5, no. 2. Ontario (Canada).
http://www.hqontario.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_dbs_030105.pdf . Accessed 10 November 2012.

OHTAC. 2013. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: OHTAC recommendation. Ontario (Canada).
<http://www.hqontario.ca/evidence/publications-and-ohac-recommendations/ontario-health-technology-assessment-series/neurstim-epilepsy.pdf> . Accessed 15 February 2014.

Okike, Kanu, Robert V O'Toole, Andrew N Pollak, Julius A Bishop, Christopher M McAndrew, Samir Mehta, William W Cross III, Grant E Garrigues, Mitchel B, Harris, and Christopher T Lebrun. 2014. Survey Finds Few Orthopedic Surgeons Know the Costs of the Devices They Implant. *Health Affairs* 33:103-109.

O'Malley, Suzanne. 2010. Issues Facing the Australian Health Technology Assessment Review of Medical Technology Funding. *The Medical Journal of Australia* 193:30-33.

Owens, Douglas K, Amir Qaseem, Roger Chou, and Paul Shekelle. 2011. High-Value, Cost-Conscious Health Care: Concepts for Clinicians to Evaluate the Benefits, Harms, and Costs of Medical Interventions. *Annals of Internal Medicine* 154:174-180.

Parvizi, Nassim, and Kent Woods. 2014. Regulation of Medicines and Medical Devices: Contrasts and Similarities. *Clinical Medicine* 14:6-12.

Potter, Beth K, Denise Avard, Ian D Graham, Vikki A, Entwistle, Timothy A Caulfield, Pranesh Chakraborty, Christine Kennedy, Marissa McGuire, Glenn G Griener, Mark Montgomery George A Wells, and Brenda J Wilson BJ. 2008. Guidance for Considering Ethical, Legal, and Social Issues in Health Technology Assessment: Application to Genetic Screening. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 24:412-422.

Rabins, Peter, Brian S Appleby, Jason Brandt, Mahlon R DeLong, Laura B Dunn, Loes Gabriëls, Benjamin D Greenberg, Suzanne N Haber, Paul E Holtzheimer, Zoltan Mari, Helen S Mayberg, Evelyn McCann, Salli P Mink, Steven Rasmussen, Thomas E Schlaepfer, Dorothy E Vawter, Jerrold L Vitek, John Walkup, and Debra JH Mathews. 2009. Scientific and Ethical Issues Related to Deep Brain Stimulation for Disorders of Mood, Behavior, and Thought. *Archives of General Psychiatry* 66:931-937.

Raftery, James. 2001. NICE: Faster Access to Modern Treatments? Analysis of Guidance on Health Technologies. *BMJ*. 323:1300-1303.

Resnic, Frederic S, and Sharon-Lise T Normand. 2012. Postmarketing Surveillance of Medical Devices – Filling the Gaps. *The New England Journal of Medicine* 366:875-877. doi: 10.1056/NEJMp1114865.

Reuzel RPB, GJ van der Wilt, HAMJ ten Have, and PF de Vries Robbé. 2001. Interactive Technology Assessment and Wide Reflective Equilibrium. *Journal of Medicine and Philosophy* 26:245-261.

Rizvi, Sakina J, Madelin Donovan, Peter Giacobbe, Franca Placenza, Susan Rotzinger, and Sidney H Kennedy. 2011. Neurostimulation Therapies for Treatment Resistant Depression: A Focus on Vagus Nerve Stimulation and Deep Brain Stimulation. *International Review of Psychiatry* 23:424-436.

Saarni, Samuli I, Annette Braunack-Mayer, Bjørn Hofmann, and Gert Jan van der Wilt. 2011. Different methods for ethical analysis in health technology assessment: An empirical study. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 27:305-312.

Schermer, Maartje. 2011. Ethical Issues in Deep Stimulation. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 5:1-5.

Siebert, Markus, Louis Christian Clauss, Malcolm Carlisle, Brigitte Casteels, Peter de Jong, Michael Kreuzer, Sukh Sanghera,, Graham Stokoe, Paul Trueman, and Antoinette Wenk Lang. 2002. Health Technology Assessment for Medical Devices in Europe. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 18:733-740.

Skorupinski, Barbara, Konrad Ott. 2002. Technology Assessment and Ethics. *Poiesis & Praxis* 1:95-122.

Sorenson, Corinna, Rosanna, Tarricone, Markus Siebert and Michael Drummond. 2011. Applying Health Economics for Policy Decision Making : Do Devices Differ from Drugs? *Europace* 13, ii54-ii58. doi: 10.1093/europace/eur089.

Sperling W, U Reulbach, and J Kornhuber. 2009. Clinical Benefits and Cost-Effectiveness of Vagus Nerve Stimulation in a Long-Term Treatment of Patients with Major Depression. *Pharmacopsychiatry* 42(3):85-88.

Sulmasy, Daniel P. 2007. Cancer Care, Money, and the Value of Life: Whose Justice? Which Rationality? *Journal of Clinical Oncology* 25:217-222.

Streit, Jonathan J, Ashraf Youssef, Robert M Coale, James E Carpenter, and Randall E Marcus. 2013. Orthopaedic Surgeons Frequently Underestimate the Cost of Orthopaedic Implants. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 471:174-1749.

ten Have, HAMJ. 2004. Ethical Perspectives on Health Technology Assessment. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 20:1-6.

United States Renal Data (USRDS) (2012) Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda (MD) http://www.usrds.org/2012/pdf/v2_ch11_12.pdf . Accessed 15 March 2013.

van den Hoven, Jeroen. 2007. ICT and Value Sensitive Design, in *The Information Society: Innovation, Legitimacy, Ethics and Democracy*, eds. P Goujon, S Lavell, F Duquenoy, K, Kimppa, and V Laurent, 67-72, Boston: Springer.

Wallner, Paul E, and Andre Konski. 2008. The Impact of Technology on Health Care Cost and Policy Development. *Seminars in Radiation Oncology* 18:194-200.

Ware, Robert E, and Rodney J Hicks. 2011. Doing More Harm than Good? Do Systematic Reviews of PET by Health Technology Assessment Agencies Provide an Appraisal of the Evidence That is Closer to the Truth than the Primary Data Supporting Its Use? *Journal of Nuclear Medicine* 52(supp2): 64S-73S.

Washington State Health Care Authority (2009) Health Technology Assessment – HTA Final Report – Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy, Olympia, WA.
http://www.hca.wa.gov/hta/documents/vns_final_report_073109_updated.pdf. Accessed 10 March 2013.

Weintraub, William S, and David J Cohen. 2009. The Limits of Cost-Effectiveness Analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2: 55-58.

Williams, Alan. 1992. Cost-effectiveness Analysis: Is It Ethical? *Journal of Medical Ethics* 18:7-11

World Health Organization (2003) *Medical Device Regulations: Global Overview and Guiding Principles*. Geneva.
http://www.who.int/medical_devices/publications/en/MD_Regulations.pdf . Accessed 22 September 2012.

World Health Organization (2003) *Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis*. Tan-Rorres Edejer T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya,A, Evans DB, Murray CJL (Eds), Geneva
http://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf . Accessed 20 October 2010.

Wyse, George, and L Brent Mitchell. 1998. EP Practice Patterns, Reimbursement and Health Care Policy in Canada. *Cardiac Electrophysiology Review* 2: 83-85.

Zuckerman, Diana M, Paul Brown, and Steven E Nissen. 2011. Medical device recalls and the FDA approval process. *JAMA Internal Medicine* 171:1006-1011.
doi:10.1001/archinternmed.2011.30.

CHAPITRE 5: LA GESTION DES RISQUES ET LA SURVEILLANCE APRES MISE EN MARCHÉ

PREAMBULE

De bonnes pratiques de vigilance après mise en marché s'inscrivent comme une mesure essentielle pour la sécurité des patients et préserver la confiance du public. Nous faisons appel au principe de précaution pour justifier ces pratiques. Le choix des autorités gouvernementales d'introduire un système de classification fondé sur le risque associé à un DM témoigne déjà d'une mesure établie en fonction de la nature des risques; sans toutefois qu'il soit invoqué, le principe de précaution vient justifier un système de classification.

Les avancées scientifiques récentes en bio-ingénierie, par exemple, sont porteuses de promesses pour le développement de technologies dédiées à des personnes en quête d'un traitement de dernier recours pour améliorer et/ou retrouver une certaine qualité de vie. L'usage de ces nouvelles technologies n'est cependant pas sans risques. Si certains sont observés lors des premiers essais cliniques réalisés préalablement à une mise en marché, d'autres pourraient se révéler lors d'un usage à long terme, inscrit dans les pratiques cliniques courantes (Dufour 2002). Nous avons fait état des problèmes constatés au cours des essais cliniques pour ce qui concerne les DM à risque élevé. Mais, ces problèmes justifient-ils de retarder indûment, voire de refuser l'approbation d'un nouveau DM pour le motif que tous les risques potentiels ne sont pas documentés au plan scientifique préalablement à sa mise en marché?

Certains risques peuvent être gérés par des mesures rigoureuses dans la sélection des patients, et d'autres peuvent être irréversibles. Certains risques peuvent également découler de la progression de la maladie, sans égard à l'usage de la technologie. Les fins du principe de précaution visent expressément à prendre les mesures pour déterminer la nature des risques potentiels (non encore observés), pour les valider à partir de nouvelles données scientifiques, et définir des moyens – temporaires ou provisoires – proportionnels au niveau de protection visé, pour les gérer ou éliminer une fois qu'ils auront été démontrés. Il est entendu que toute technologie médicale est en soi porteuse de risques. Mais, le principe de précaution n'impose

pas nécessairement d'interdire l'usage d'une technologie marquée du sceau de l'incertitude scientifique. « If the Precautionary Principle means (as some versions state) that any new technology must be blocked until its proponents demonstrate that it poses no risk or is safe [...], the Precautionary Principle would swallow itself » (Wiener 2004, 495-496).

Le principe de précaution s'impose comme un moteur de connaissance scientifique (Hunyadi 2004), un principe éthique de la décision publique (Rondeau 2006). Dans les faits, il est un principe qui appelle à l'action, au nom de la bienfaisance et de la non-malfaisance (Masquelet 2009). Il intervient pour renouveler le principe de prudence (Sékpona-Médjago 2010) qui commande d'agir parce que « tout produit nouveau comporte des possibilités, non identifiables a priori, d'une mauvaise surprise lors de son utilisation » (Grison 2009, 217). L'un des reproches évoqué à l'égard du principe de précaution tient au fait qu'on ne peut justifier les mesures à prendre en raison de l'absence de données quantitatives valides, contrairement au processus traditionnel d'évaluation des risques fondé sur une analyse quantitative des risques-bénéfices.

L'Institut National de Santé Publique du Québec (2003) inscrit le principe de précaution dans la sphère de la santé publique parce que ses fins ne sont pas limitées à la protection des individus (des patients), mais aussi en raison des impacts (sociaux et économiques) sur la collectivité que comporte l'usage élargi des technologies. Nous ne revendiquons pas l'usage du principe de précaution comme une norme juridique absolue, mais bien plutôt comme une approche « d'évaluation et de gestion » des risques potentiels. Par exemple, pour répondre à certaines lacunes des processus et des pratiques en cours dans le suivi après mise en marché, le principe de précaution devient un mode d'action pour exiger des manufacturiers la réalisation d'études post-marché au cours des premières années de la mise en marché, ou encore pour justifier une approbation conditionnelle de mise en marché. Il s'impose aussi pour obtenir une meilleure collaboration des professionnels de la santé, des institutions de santé et des patients au niveau de la déclaration des effets secondaires, par exemple. Le résultat d'une telle collaboration facilitera l'obtention de nouvelles données scientifiques pour documenter davantage les effets secondaires et les bénéfices scientifiquement observés. Le principe de

précaution s’inscrit dans la foulée des modes de gestion du risque et il renvoie aux obligations des autorités réglementaires.

Le présent chapitre adresse précisément l’importance du principe de précaution dans la gestion des DM a risque élevé. Il a donné lieu à un article intitulé « **Post-Market Surveillance of High Risk Medical Devices: A Role for the Precautionary Principle** », lequel a été soumis à *Healthcare Policy* à la fin du mois d’avril 2014. Pour cet article, la contribution des auteurs s’établit conformément au processus décrit à la page 22, à savoir :

Tableau 16: Contribution respective des auteurs pour l’article « Post-Market Surveillance of High Risk Medical Devices : A Role for the Precautionary Principle »

Activités	Ghislaine Mathieu	Bryn Williams-Jones	Eric Racine
• Identification du sujet de l’article	✓	✓	
• Collecte de la littérature	✓		
• Examen/Analyse/Interprétation de la littérature	✓		
• Première version manuscrite basée sur l’analyse / interprétation de la littérature • Développement des arguments et thèses à défendre	✓		
• Analyse / évaluation critique et commentée de la version préliminaire • Ajout de matière nouvelle (contenu scientifique) pour étayer certains argumentaires, positionner certains points particuliers, réclamer de nouvelles données		✓	
• Discussion sur les objections et les argumentaires à défendre et positionner	✓	✓	
• Analyse complémentaire de la littérature • Ajout de données complémentaires • Nouvelle mise en forme du manuscrit	✓		
• Analyse / évaluation de la nouvelle version manuscrite pour valider le contenu scientifique • Commenter, proposer des changements et suggérer de nouvelles références		✓	✓
• Mise en forme finale du manuscrit pour soumission	✓	✓	
• Revue finale pour commentaires et dernières corrections	✓	✓	
• Soumission de l’article à une revue scientifique	✓		

• Auteur de correspondance (responsable auprès de la revue)	✓		
---	---	--	--

POST-MARKET SURVEILLANCE OF HIGH RISK MEDICAL DEVICES: A ROLE FOR THE PRECAUTIONARY PRINCIPLE

1st author: Ghislaine Mathieu, PhD (**Corresponding author**)
 Affiliation: Bioethics Programme, Department of Social and Preventive Medicine
 Université de Montréal
 P.O. Box 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, QC H3C 3J7
 Phone (home) : [REDACTED]

2nd author: Bryn Williams-Jones, PhD
 Affiliation: Bioethics Programme, Department of Social and Preventive Medicine
 Université de Montréal
 P.O. Box 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, QC H3C 3J7
 Phone (work) : 514-343-6111, ext. 4881
 [REDACTED]

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare with regards to the data, analysis or process of writing the manuscript.

Keywords: medical devices, high risk, precautionary principle, regulations, risk-management

POST-MARKET SURVEILLANCE OF HIGH RISK MEDICAL DEVICES: A ROLE FOR THE PRECAUTIONARY PRINCIPLE

Submitted to Healthcare Policy

Text : 4027 words

Abstract (153 words)

Medical devices can provide important benefits to patients. But some devices may be potentially very risky, even when used appropriately, because of how they have been evaluated for approval and how they continue to be evaluated in real-world practices. If approval of high risk devices were to be based on a notion of “zero risk”, none would ever enter the market. Regulatory premarket assessment of medical devices relies on evidence captured from premarket studies; but numerous post-market withdrawals of high-risk devices shows that there is need for more robust evidence to protect patients and to ensure public trust in manufacturers and regulators. This paper explores the pertinence for regulators of explicitly deploying the Precautionary Principle (PP) in order to improve post-market surveillance practices for high risk medical devices. We argue that enforcing post-market surveillance measures based on the PP could promote patient safety and benefit healthcare systems, without impeding the innovation process for devices.

Keywords: medical devices, high risk, precautionary principle, regulations, risk-management

Background

Advances in biomedical engineering are leading to the development and use of sophisticated, complex and sometimes high risk (active and non-active) medical devices (e.g., hip prostheses, stents, pacemakers, brain stimulators). While they may provide important benefits to patients, some may be potentially risky or harmful even when used appropriately, in part because of how they have been evaluated at the premarket level. Before entering the market, evaluation and approval of devices depends on a set of regulatory measures (e.g., risk classification, risk-benefit assessment) to establish reasonable evidence of safety and effectiveness for an intended purpose. A precautionary approach is thus already, to some extent, guiding national authorities and manufacturers in implementing measures to avoid potential harms associated with the use of risky devices. Nonetheless, some high-risk devices (HRD) have been approved with only limited evidence from premarket clinical trials; too often, the approach seems to be one of “if there’s no evidence of harm, then there’s no need to worry!”

Kramer and colleagues (2012) examined cardiovascular devices approved by the US Food and Drug Administration (FDA) between 2000 and 2007; they found that studies submitted by manufacturers infrequently reported key cardiovascular comorbidities, often omitted participants’ ethnicity or gender, and rarely included paediatric patients (Kramer et al. 2012). A study of clinical data presented to justify reimbursement of implantable devices by the French National Health Authority showed that out of 102 reports, 30 had no supporting data from clinical studies (Huot et al. 2012). Tension-free vaginal tape for the surgical treatment of stress urinary incontinence was approved in 2006 by Health Canada based on data provided by the manufacturer about other similar devices to treat urinary incontinence, as well as “data on file” from animal and cadaver studies (Ross et al. 2008). Of the many HRD that have been recalled in the past few years, a third were cardiovascular devices that had been previously marketed without full premarket regulatory review (Zuckerman et al. 2011).

Unlike drugs, for which regulatory approval is conditional following the provision of substantial evidence of safety and efficacy based on 4-phase clinical trials and often involving

thousands of participants, medical devices are rarely subjected to such stringent requirements (Table 1). It is common practice that premarket studies of devices involve very small patient cohorts (often less than 100), and randomized control trials (RCT) may be difficult to perform, either because there is no comparable therapy to use as a control, or because a placebo arm would be problematic or even unethical, e.g., requiring a sham surgery (Nallamothu et al. 2008; Li and Yue 2008).

Table 1 – Drugs vs. Devices Trials²⁸

Drugs	Devices
<i>Pre-clinical testing:</i> lab/animal testing; to assess safety/biological activity	<i>Non-clinical/clinical testing (feasibility):</i> lab/bench testing, cadaver/animal testing; to examine viability, evaluate basic safety
<i>Phase I:</i> small group of paid healthy subjects; to determine how the drug is absorbed/metabolized/excreted, and investigate side effects <i>Phase II (Proof of concept):</i> approx. hundred volunteer patients, mostly randomized/blinded trials; to determine relative safety/effectiveness <i>Phase III:</i> large-scale randomized/blinded testing, potentially involving thousands of patients; to understand effectiveness/benefits/possible adverse reactions	<i>Exploratory stage:</i> first-in-human, feasibility/pilot studies with small number of volunteer patients, limited number of sites; to examine device performance for intended use, set the stage for pivotal studies <i>Pivotal stage:</i> small/medium scale testing, often involving less than 100 participants from target patient population; to obtain evidence about safety/effectiveness for intended use
<i>Regulatory approval for marketing</i>	<i>Regulatory approval for marketing</i>
<i>Phase IV:</i> real-world clinical studies; to monitor/asses long-term effectiveness/side effects, examine off-label use, issue warning labels, use restrictions, recalls, bans	<i>Post-market stage:</i> real-world clinical studies; to validate efficacy/performance, better understand long-term effectiveness/safety/side effects, examine off-label use, issue warning labels, use restrictions, recalls, bans

Another major difference is that devices are approved by national regulatory authorities according to a risk-classification approach: low, medium/moderate, high, active-implantable (GHTF 2012). Classification depends on a series of factors, e.g., how long a device is intended to be in continuous use, duration of contact in/on any affected body part, invasiveness of the device, surgical intervention, active or non-active implantable device. HRD (e.g., orthopaedic

²⁸ This table was developed from information gathered during a systematic literature review (e.g., scientific papers, regulatory agency websites, international guidelines).

implants, pacemakers) require much closer scrutiny than low risk devices such as bandages or contact lenses; any failure in use and application of HRD may have very serious adverse health consequences for patients. Regulatory approval for marketing is thus contingent on appropriate device risk classification and demonstration by manufacturers of appropriate scientific evidence regarding safety and efficacy for a specific indication (label), for a specific patient population.

As for drugs, regulatory authorities do not require that a device be zero-risk. They must establish that the risks are acceptable when weighed against the benefits for intended use, and that appropriate measures are implemented to manage those risks. But patient safety may be compromised when a new HRD is approved with only limited clinical data (Stordeur et al. 2013; Huot et al. 2012) or even insufficient evidence of effectiveness and safety (Ross et al. 2008). Recently, Zuckerman and colleagues reported that the FDA cleared, through the accelerated 510(k) process review, approximately 400 moderate/high risk implantable medical devices without requiring clinical testing (Zuckerman et al. 2014). Clinicians and patients may thus be under the mistaken impression that because a particular device has received regulatory approval (e.g., from Health Canada or the FDA), that it has met the same rigorous assessment standards of safety and efficacy as for drugs (Ross et al. 2008), and that most predictable risks have been considered. Yet, some unexpected and/or severe outcomes may emerge only following the wide-spread or long-term use of medical devices.

The existence of such unknown risks and the limits of premarket safety data necessitate rigorous *post-market* monitoring, especially for HRD. And regulators increasingly have the power to require post-approval and/or post-market studies²⁹, especially when the use of a class III device may have serious adverse health consequences. For example, provisions in the US Federal *Food, Drug, and Cosmetic Act* empower the FDA to require such studies from manufacturers, and failure to comply may lead to prosecution and/or financial penalties (FDA

²⁹ Post-Approval Studies are specific to FDA regulations: they can be requested earlier in the approval process (e.g., a few months after approval). Post-market studies focus on a specific question to be answered from real-life practices (e.g., safety, clinical performance).

2011).³⁰ A robust post-market monitoring strategy cannot only provide regulators with substantial information about device safety and performance in real-world practice, it can also be useful for determining how devices are actually used by physicians and whether patients are willing to accept important risks (and of what nature), especially when there are no treatment alternatives. For example, there is some evidence that for patients at high risk from open-heart surgery, the use of a cardiac septal occluder (a permanent prosthesis and catheter system implanted in the heart) could have huge benefits, but this device is also a source of significant adverse outcomes (Schultz 2008; DiBardino et al. 2009).

Unfortunately, the actual conduct of post-market studies of medical devices – and the response of regulators – leaves much to be desired. Reynolds and colleagues (2014) examined 223 post-marketing studies for 158 devices – of which 93 were HRD – conducted between 2005 and 2011, and found very few that generated significant clinical findings. Most of the studies proved to be inconclusive because of small sample sizes (the median required sample size being 350 patients) and/or because of difficulties with blinding and randomization. Reynolds and colleagues also observed extended delays between device approval and the beginning of studies, and even difficulty with the public release of certain findings, but for which the FDA has never issued a warning letter or penalty (Reynolds et al. 2014).³¹ This troubling situation is compounded by the underreporting of adverse events and regulators’ weakness in enforcing requirements that manufacturers carry out post-market studies. The failure of regulators to ensure that post-marketing safety and performance assessment is carried out in real-world clinical practice could result in severe harm for patients, and compromise public trust, both towards regulators and manufacturers. Moreover, such a failure in surveillance demonstrates a

³⁰ In 2010, Wiktorowicz and colleagues report having received confirmation from Health Canada that, unlike other national jurisdictions, the Canadian Government cannot compel a manufacturer to carry out post-market activities, including long-term post-market safety studies (Wiktorowicz et al. 2010). Bill C-17, which recently received Royal Assent from the Senate, constitutes a major shift as it is grants Health Canada the power to order a manufacturer to conduct post-market studies and provide Health Canada with the results. Bill C-17 also introduces harsh penalties for reckless contravention of the *Food and Drugs Act*.

³¹ Like the medical device sector, the pharmaceutical sector also shows major weaknesses in the conduct of post-market studies. A study examining market withdrawal of drugs approved in Canada between 1999 and 2009 showed that Health Canada lacks rigour in assessing safety between time of approval and safety warning advertisements or withdrawals of any new active substance (Lexchin 2014). The situation is particularly problematic for HRD because these devices raise unique challenges due to their technological complexity and rapid innovation cycle (Kramer et al. 2013), and the fact that they often require surgical implantation.

lack of regulatory and governmental responsibility with regards to the protection of public health and to accountability for decision-making at the pre-market and post-market levels (Thompson et al. 2014).

In this paper, we explore the pertinence of explicitly deploying the Precautionary Principle (PP) as a risk-management measure to improve post-market surveillance of HRD. Specifically, we suggest that the PP may help regulatory bodies in implementing measures to collect new evidence about the risks and performance of HRD once on the market, and to address any remaining uncertainties once they have been approved (e.g., potential harmful effects or unexpected outcomes). We suggest that post-market surveillance measures based on the PP could promote patient safety, improve accountability and so benefit healthcare systems by addressing important ethical issues at stake without impeding the innovation process for devices.

An Overview of the Precautionary Principle

The PP is most often associated with debates about environmental issues. It first emerged in Germany in the 1970s in the context of highly politicised debates for which interventionist measures were demanded to restrict, if not ban, the use of certain technologies and industrial activities (e.g., nuclear facilities, industrial air pollution, genetically engineered crops) (Jordan & O’Riordan 2004). Environmentalists appealed for precautionary measures to prevent/mitigate threats to the environment despite uncertainty about the role of human activity (Resnik 2003). The PP was promoted as a risk management strategy to address issues that were global in nature and for which conclusive scientific evidence was lacking, but where potential harms could be substantial or irreversible (Morris 2002).

While there are various definitions of the PP, a widely cited version is expressed in Principle #15 of the 1992 UN *Rio Declaration on Environment and Development*: “In order to protect the environment, the precautionary approach shall be widely applied by States according to their capabilities. Where there are threats of serious or irreversible damage, lack of full scientific certainty shall not be used as a reason for postponing cost-effective measures to

prevent environmental degradation” (UNEP 1992). In 1998, participants at the Wingspread Conference (e.g., scientists, philosophers, lawyers, and environmental activists from the United States, Canada and Europe) extended the PP to public health issues, stating that “When an activity raises threats of harm to human health or the environment, precautionary measures should be taken even if some cause and effect relationships are not fully established scientifically” (SEHN 1998). Participants noted that current national/international policies or regulations were often insufficient to adequately protect people with regards to the use of new products, technologies, or industrial activities, or in the exploitation of natural resources (Fairbrother and Bennett 1999). The PP directs decision-makers to implement some form of regulatory governance, through legal measures or guidelines, to acknowledge the unintended harmful consequences of human activities (Goldstein 2001) and to impose appropriate protective measures before problems arise, even in the absence of established scientific proof of harm (Weir et al. 2010; Andorno 2004).

Yet, the PP has been – and will probably continue to be – the subject of critique. For some, the principle compromises scientific development because it imposes an unachievable burden of proof of certainty that leads to outright prohibitions (Sustein 2002-2003), and so threatens innovation because all potential risks must be considered, including worst-case scenarios (Holm and Harris 1999). Others argue that the PP lacks practical applicability for decision-making, that it paralyzes efficient risk-management measures, and that it can be an excuse for imposing arbitrary regulations that prevent the adoption of new technology (Morris 2000). Finally, the PP has been called ill-defined, absolutist, idealistic or simplistic (Steele 2006), because it lacks self-evident validity, has an elusive character that leads to speculation and decisions based on perceptions (Balzano and Sheppard 2002), and fails the test of providing an intelligible principle for regulatory decision-making (Marchant 2001).

Advocates of the PP, however, find it a useful and reliable tool for risk reduction (Rickerby 2006), an obvious approach to dealing with uncertainty (Rogers 2001), and a rational tool to enforce appropriate measures of vigilance or prudence to minimize damage (Faunce 2006; Toffel and Uludere 2010). The PP may provide guidance for prudent policy action when facing the unknown, for determining scientifically plausible outcomes, and for adopting

feasible solutions supported by scientific evidence (Steele 2006; Fins 2008). The PP involves an obligation to know more, to know better, to admit ignorance, to assess alternatives, and to decide what is better and what may be better (Myers 2002; Ahteensuu 2004). The PP can become a binding instrument for policy making (Andorno 2004), enabling the introduction of safeguards when addressing particular serious but uncertain risk types (Vlek 2010), and facilitating a policy of containment that involves constant monitoring, continuous research and the development of substitutes or alternatives (Klinke and Renn 2011).

In light of the insufficient clinical evidence currently available to regulators prior to and following approval of many HRD, the PP would appear to be an obvious means of improving pre- and post-market surveillance.

The Precautionary Principle in Pre- and Post-Market Surveillance of High-Risk Medical Devices

As already mentioned, approval of a device by regulatory agencies (e.g., FDA, Health Canada) does not guarantee that the device is completely safe; undocumented risks or potential device defects can lead to significant harm for patients and healthcare systems (e.g., hospitalization, surgeries). The extended use of a new device in clinical practice may reveal new risks or adverse side-effects that need to be assessed, for which the risk level needs to be categorised, in order to determine appropriate measures and safeguards (e.g., change of dosage, usage guidelines, warnings, recalls, bans). Regulators thus have a responsibility to minimize adverse outcomes without inhibiting the benefits from technological progress (Rogers 2001) through the use of precautionary *premarket* and *post-market* monitoring of HRD.

Premarket Precautions

The PP can and should be part of good clinical practice, based on the development of robust evidence-based medicine to protect patients (Peterson 2007). But much will depend on how the PP is interpreted and applied. An overly severe application of the PP might lead regulators to require manufacturers to prove evidence of complete safety *before* market approval, or to delay commercial use until more scientific certainty has emerged about safety and long-term effects (Toffel and Uludere 2010). But absolute proof of safety is often impossible, and could

significantly delay or compromise patient benefits from a new device (Tickner et al. 2003). On the other hand, if – as is arguably currently the case – and approval is too hasty because it is frequently based on an overly generous view of the benefits and minimization of the risks, then this would undermine precautionary measures and put patients, public health and healthcare systems at risk of important harms (Faunce 2006).

A good example of a pro-active precautionary measure at the level of premarket regulatory requirements is the risk-based classification system adopted by many countries, following the lead of the International Medical Device Regulators Forum (www.imdrf.org). Devices are classified from Very Low to High risk (Class I to III/IV depending on the country), regarding the intended use of the device and the risk posed to patients; the greater the risk, the greater the requirements for demonstrating safety and ensuring close pre- and post-market surveillance (Table 2).³²

Table 18 : Safety risk levels, issues and probability of occurrence³³

Risk level	Very Low	Low	Medium	High
Class	I (all countries)	II (Canada, Japan) I (USA) IIa (EU, Australia)	III (Canada, Japan) II (USA) IIb (EU, Australia)	IV (Canada, Japan) III (USA, EU, Australia)
Issues	<ul style="list-style-type: none"> • Have little/no risk, or almost insignificant/negligible 	<ul style="list-style-type: none"> • Pose minimal risks/relatively low risks • Require risk-management in the event of malfunction/side effects 	<ul style="list-style-type: none"> • Pose relatively high risks • Require post-market follow-up surveillance due to potentially fatal risks 	<ul style="list-style-type: none"> • Require follow-up surveillance due to high or potentially unreasonable fatal risks
Effects and probability of occurrence	<ul style="list-style-type: none"> • None • Negligible • Non-significant • Acceptable • Inconvenience 	<ul style="list-style-type: none"> • Rare • Occasional • Marginal • Acceptable • Manageable 	<ul style="list-style-type: none"> • Occasional and/or frequent • Significant • Reversible when manageable 	<ul style="list-style-type: none"> • Occasional and/or frequent, documented and manageable if known • Potentially unknown

³² Unfortunately, there are inconsistencies between national regulatory processes regarding classification of some devices. For example, although surgically invasive, orthopaedic prosthesis are classified as medium-high risk in New Zealand, the European Union, and Canada, in other countries they are considered high risk classified. The same discrepancy exists for other implants, with for example, breast implants classified as medium-high risk in most countries, while in the USA and the UK, they are high risk devices.

³³ This table was developed from information gathered through a systematic literature review (e.g., scientific papers, regulatory agency websites, international guidelines).

		<ul style="list-style-type: none"> • Reversible • Non-significant 	<ul style="list-style-type: none"> • Acceptable if manageable • Unacceptable when severe and irreversible 	<ul style="list-style-type: none"> outcomes • Severe • Potentially reversible • Unacceptable if irreversible • Intolerable • Critical • Catastrophic • Life-Threatening
Examples	<ul style="list-style-type: none"> • Examination gloves • Bandages • Reusable surgical instruments 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypodermic needles • Contact lenses 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemodialysis equipment • Orthopaedic prosthesis • Ventilators • Cranial implants 	<ul style="list-style-type: none"> • Non-active invasive implants (breast implants, stents, heart valves) • Active invasive implants³⁴ (neurostimulators, cardiac pacemakers)

However, in the US, many medium-high and high risk devices have been approved under the 510(k) clearance which usually does not even require premarket studies, as the manufacturers may claim that the new device is substantially equivalent to already marketed devices. For example, in February 2013, the FDA approved under the 510(k) clearance, and without prior safety studies, a non-active 3D-printed polymer skull implant to replace bone damaged by disease or trauma (Felix 2013). This product was approved as a Class II device (medium risk). We argue that for many devices approved under the 510(k) clearance, where the risk-benefit profile remains to be confirmed, regulators should apply more stringent and precautionary requirements to issue early warnings to physicians and patients, and could make it easier to reclassify a device based on new information from real-world practice. In 2013, the FDA began reclassification of many approved devices, including those that have been approved before 1976 or subsequent to a 510(k) application; according to new criteria such as risk-benefit uncertainties and when know risks cannot be controlled, some Class II devices may be reclassified to Class III (FDA 2014).

³⁴ An ‘active invasive implant’ or ‘active implantable device’ is a device “relying for its functioning on a source of electrical energy or any source of power other than that directly generated by the human body or gravity” and “which is intended to be totally or partially introduced, surgically or medically, into the human body or by medical intervention into a natural orifice, and which is intended to remain after the procedure” (European Economic Community 2007).

Post-market Precautions

Regulatory bodies have the authority to ask for active *post-market* studies to collect further evidence on clinical safety and effectiveness, to detect device problems, determine their severity and frequency under clinical real-world use; these studies can take multiple forms, ranging from prospective cohort studies, cross-sectional studies, meta-analyses, patient-reported outcome measure studies, observational or longitudinal studies (FDA 2011). These are all in line with a precautionary approach for HRD to enable continuing assessment of safety/performance while still respecting the innovation framework specific to the device sector (i.e., design, test, modify, test), and without recourse to overly-restrictive regulations (Fraser et al. 2011).

New findings may call for measures to contain and manage risks, for example, through more restrictive selection of patients or warnings to patients and healthcare providers. Some risks may be reversible while others may not; recalls or bans may be appropriate in some situations, and justify measures associated with the PP (e.g., development of alternative therapies). New findings may also demonstrate that what could initially be thought of as effects of a faulty device may, in fact, be associated with the progression of the disease and thus outside of patients' and health professionals' control. For example, it is well known that women are underrepresented in clinical trials, while they need access to HRD as much as men. Adverse outcomes or benefits from the use of a device may be different for women than for men. Zusterzeel and colleagues performed a study to evaluate how women with left bundle branch block benefited from CRT-defibrillators (CRT-D); pooling individual patient data from multiple clinical trials submitted to the FDA, they found that women benefited from CRT-D more than men even though they were less likely to receive CRT-D than men (Zusterzeel et. Al 2014). Because women's anatomy and physiology differs from men, it may be important for manufacturers to consider modifications in device design to better accommodate women.

Unfortunately, healthcare providers and institutions are often insufficiently informed of either premarket or post-market clinical findings, because manufacturers and regulatory bodies are not currently obliged to publicly disclose such information, which is considered proprietary and commercially sensitive (Billingsley 2011). Ideally, post-market studies should be

performed by independent investigators, at arms' length from manufacturers to mitigate the obvious conflicts of interest. But in a time of financial constraints and the historic downloading of oversight activities from government to industry, calls for the public funding and conduct of clinical trials (pre- and post-market) will likely fall on deaf ears. Still, governments could implement measures that call for mandatory disclosure of clinical trial results, such that manufacturers cannot claim clinical trial data as confidential commercial information (Kesselheim and Mello 2007; Herder 2012).

Another useful post-market measure associated with the PP, and already implemented by national regulatory authorities, is the requirement to submit adverse events to national registries for patients who have been exposed to drugs or devices. Such registries can enable researchers to explore and evaluate safety and performance outcomes in a systematic fashion (Gliklich and Dreyer 2010). Unfortunately, there is evidence of substantial under-reporting of adverse outcomes (by patients, clinicians and manufacturers), something that might be due to reluctance or negligence from clinicians or hospitals, fear of liability or loss of reputation (Ubbink et al. 2012), or because of lack of standardised approaches to reporting harms and benefits (Zorzela 2014). Failure to address this issue undermines the utility of registries and leaves healthcare providers and patients without timely access to important information about product safety and efficacy, which can have significant negative impact on patient and public health.

Applying a strong precautionary approach could take the form of postponing approval or asking device manufacturers to meet the same requirements for premarket studies as required for drugs (e.g., extensive RCTs on thousands of patients). But conditional approval may be a preferable precautionary approach for many devices, a concept supported by the European Society of Cardiology (Fraser et al. 2011). For example, in 2011, the FDA issued a conditional approval for the first MRI-Safe Pacemaker; normally the use of MRI on patients with an implantable pacemaker is contraindicated. FDA approval was conditional on a 30-month post-market study of approximately 1800 individuals to evaluate chronic lead performance and the device's function following multiple MRI scans (Mitka 2011). Another recent conditional approval by the FDA is for the Sorin Groups' SonR Cardiac Resynchronisation Therapy

optimisation system (for monitoring cardiac function); the company must conduct a 24-month worldwide multi-centre, randomized, two-arm, double-blind, prospective trial and should involve more than 1000 patients (Garde 2013). Very recently, the FDA approved the commercial distribution of a cervical implant (Prestige® LP Cervical Disc) contingent to periodic annual reports, and a 10-year enhanced surveillance study to evaluate the long term safety and effectiveness of the device as used in the targeted population in the US and the rest of the world (Melkerson 2014). Finally, in April 2014, the Canadian government adopted Bill C-17, amending the *Food and Drugs Act* to strengthen Health Canada's powers and enable the regulator to require and enforce post-market activities (e.g., studies, recalls) for all medical products on the market, including medical devices.

Conclusion

We argue that the PP can and should serve as a guide for regulators to better evaluate possible yet unproven risks in comparison with the known benefits of a new device. While current regulatory mechanisms are in principle precautionary, they too often side in favour of approval of medical devices in the absence of robust and thorough evidence about risk and safety. By contrast, an explicit application of the PP to device approval would, we suggest, empower regulators to call for greater scientific evidence demonstrating safety and efficacy, and so enable judgments about which devices should be approved, and with what conditions. Applied to post-market surveillance of approved HRD, the PP would highlight the importance of: containment (e.g., enforced guidelines for selection of patients), monitoring (e.g., reporting of adverse outcomes, safety alerts, warnings), continuous research (e.g., long-term post-market studies, patient-research oriented studies, observational studies), and the development of possible alternatives when risks prove to outweigh the benefits (Vlek 2010).

If regulatory approval were to be based on ensuring “zero risk” exposure, no potentially beneficial device would ever enter clinical practice; conversely, insufficiently evaluated technologies can and do pose significant risks to patients and to public health. Uncertainties will remain with the use of any medical technology, so regulatory authorities have a responsibility to adopt a precautionary approach at both the premarket and post-market levels. For HRD, uncertainties are related to often incompletely understood interactions with tissue

(Citron 2012), unexpected device performance, and off-label use (Rao et al. 2008); this raises legitimate questions about when a product is “good enough” for routine clinical application (Citron 2012), and how to enforce precautionary measures to improve current regulations (Rao et al. 2008).

References

- Andorno, R. 2004. "The Precautionary Principle: A New Legal Standard for a Technological Age". *Journal of International Biotechnology Law* 1: 11-19.
- Balzano, Q., and A.R. Sheppard. 2002. "The Influence of the Precautionary Principle on Science-Based Decision-Making: Questionable Applications to Risks of Radiofrequency Fields". *Journal of Risk Research*. 5(4): 351-369.
- Billingsley, M. 2011. "Clinical Data on High Risk Medical Devices Should Be Made Publicly Available". *BMJ*. 2011 Jul 1;342:d4162. doi: 10.1136/bmj.d4162.
- Calman, K., and D. Smith. 2001. "Public Management - Works in Theory But not in Practice? The Role of the Precautionary Principle in Public Health Policy". *Public Administration* 79(1): 185-204.
- Citron, P. 2012. "Ethics Considerations for Medical Device R&D". *Progress in Cardiovascular Diseases* 55: 307-315.
- DiBardino, D.J., D.B. McElhinney, A.K. Kaza, and J.E. Mayer. 2009. "Analysis of the US Food and Drug Administration Manufacturer and User Facility Device Experience Database for Adverse Events Involving Amplatzer Septal Occluder Devices and Comparison with the Society of Thoracic Surgery Congenital Cardiac Surgery Database". *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 137(6): 1334-1341.
- European Economic Community. 2007. *Council Directive of 20 June 1990 on the approximation of the Laws of the Member States relating to active implantable medical devices*. (http://www.conformance.co.uk/directives/Resources/01990L0385-20071011-en_bookmarked.pdf)
- Fairbrother A, and R.S. Bennett RS. 1999. "Ecological Risk Assessment and the Precautionary Principle". *Human and Ecological Risk Assessment*. 5(5): 943-949.
- Faunce TA. 2006. "Toward a Treaty on Safety and Cost-Effectiveness of Pharmaceuticals and Medical Devices: Enhancing an Endangered Global Public Good". *Globalization and Health* 2:5 doi:10.1186/1744-8603-2-5.
- Food and Drug Administration. 2014. "Reclassification". US Department of Health and Human Services. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHTransparency/ucm378724.htm>. Retrieved 20 September, 2014.
- Food and Drug Administration. 2011. "Guidance for Industry: Postmarketing Studies and Clinical Trials – Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act". US Department of Health and Human Services.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM172001.pdf>. Retrieved March 12, 2013.

Felix, I. 2013. “3D-Printed Polymer Skull Implant Used For First Time in US”. *Medical Daily*. March 7, 2013.

<http://www.medicaldaily.com/3d-printed-polymer-skull-implant-used-first-time-us-244583>. Retrieved February 20, 2014.

Fins, J.J. 2008. “Surgical Innovation and Ethical Dilemmas: Precautions and Proximity”. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 75(supp 6): S7-S12.

Fraser, A.G., J.C. Daubert, F. van de Werf, M. Estes, S.C. Smith, M.W. Krucoff, P.E. Vardas, and M. Komajda. 2011. “Clinical Evaluation of Cardiovascular Devices: Principles, Problems, and Proposals for European Regulatory Reform. Report of a Policy Conference of the European Society of Cardiology”. *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehr171. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2011/05/13/eurheartj.ehr171.full.pdf+html> . Retrieved September 20, 2012.

Gliklich, R.E., and N.A.Dreyer (eds.). 2010. “Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User’s Guide”. 2nd ed.,(Prepared by Outcome DEcIDE Center [Outcome Sciences, Inc. d/b/a Outcome] under Contract No. HHS A290200500351 TO3.) AHRQ Publication No.10-EHC049. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2010. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/74/531/Registries%202nd%20ed%20final%20to%20Eisenberg%209-15-10.pdf>. Retrieved May 20, 2013.

Global Harmonization Task Force (GHTF), 2012. “Principles of Medical Devices Classification”. SG1/N77/2012. Revision of GHTF/SG1/N15:2006. <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-n77-2012-principles-medical-devices-classification-121102.docx> . Retrieved 26 March, 2013.

Goldstein, B.D. 2001. “The Precautionary Principle Also Applies to Public Health Actions”. *American Journal of Public Health* 91(9): 1358-1361.

Herder, M. 2012. “Unlocking Health Canada’s cache of trade secrets: mandatory disclosure of clinical trial results”. *CMAJ* 184(2)194-199.

Holm, S., and J. Harris. 1999. “Precautionary Principle Stifles Discovery”. *Nature* 400: 398 (29 July 1999). doi:10.1038/22626.

Huot, L., E. Decullier, K. Maes-Beny, and F.R. Chapuis. 2012. “Medical Device Assessment: Scientific Evidence Examined by the French National Agency for Health – A Descriptive Study”. *BMC Public Health*. 12: 585. doi:10.1186/1471-2458-12-585.

Jordan, A. & O’Riordan, T. 2004. “The precautionary principle: a legal and policy history”, in M. Martuzzi & J.A. Tickner, eds, *The Precautionary Principle: Protecting Public Health, the*

Environment and the Future of Our Children. World Health Organization.
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/91173/E83079.pdf

Kesselheim, A.S., M.M. Mello. 2007. "Confidentiality Laws and Secrecy in Medical Research: Improving Public Access to Data on Drug Safety". *Health Affairs* 26(2):483-491

Klinke, A, and O. Renn O. 2001. "Precautionary Principle and Discursive Strategies: Classifying and Managing Risks". *Journal of Risk Research*. 4(2): 159-173.

Kramer, D.B., T.T. Yaghtian, C. Sato, and A.S. Kesselheim. 2013. "Postmarket Surveillance of Medical Devices: A Comparison of Strategies in the US, EU, Japan, and China". *PLoS Medicine*.10(9): e1001519. doi:10.1371/journal.pmed.1001519.
<http://www.plosmedicine.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001519&representation=PDF>. Retrieved October 15, 2013.

Kramer, D.B., S. Xu, and A.S. Kesselheim. 2012. "How Does Medical Device Regulation Perform in the United States and the European Union? A Systematic Review". *PloS Medicine*. 9(7): e1001276. doi:10.1371/journal.pmed.1001276.

Lexchin, J. 2014. "How Safe Are New Drugs? Market Withdrawal of Drugs Approved in Canada Between 1990 and 2009". *Open Medicine*. 8(1): e14-e19.
<http://www.openmedicine.ca/article/viewFile/613/535>. Retrieved October 20, 2014.

Li, H., and L.Q.Yue. 2008. "Statistical and Regulatory Issues in Nonrandomized Medical Device Clinical Studies". *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 18(1): 20-30.

Marchant, G.E. 2001. "The Precautionary Principle: an "Unprincipled" Approach to Biotechnology Regulation". *Journal of Risk Research* 4(2): 143-157.

Melkerson, M.N. 2014. FDA "Recent Device Approvals: Prestige LP Cervical Disc".
http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf9/P090029b.pdf . Retrieved 20 August, 2014.

Mitka, M. 2011. "First MRI-Safe Pacemaker Receives Conditional Approval from FDA". *JAMA*. 305(10): 985-986.

Morris, J. 2002. "The Relationship Between Risk Analysis and the Precautionary Principle". *Toxicology*. 181-182: 127-130. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X\(02\)00268-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X(02)00268-8).

Morris, J. 2000. *Rethinking Risk and the Precautionary Principle*. Woburn, MA: Butterworth-Heinemann.

Myers, N. 2002. "The Precautionary Principle Puts Values First". *Bulletin of Science Technology & Society* 22(3): 210-219.

Nallamotheu, B.K., R.A. Hayward, and E.R. Bates. 2008. "Beyond the Randomized Clinical Trial: the Role of Effectiveness Studies in Evaluating Cardiovascular Therapies". *Circulation* 118: 1294-1303.

Peterson, M. 2007. "Should the Precautionary Principle Guide our Actions or our Beliefs?". *Journal of Medical Ethics* 33: 5-10. doi: 10.1136/jme.2005.015495.

Rao, S.V., R.M. Califf, J.M. Kramer, E.D. Peterson, T.P. Gross, C.J. Pepine, D.O. Williams, D. Donohoe, R. Waksman, R. Mehran and M.W. Krucoff. 2008. "Postmarket Evaluation of Breakthrough Technologies". *American Heart Journal* 156(2): 201-208.

Resnik, D.B. 2003. "Is the Precautionary Principle Unscientific?". *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 34: 329-344.

Reynolds, I.S., J.P. Rising, A.J. Coukell, K.H. Paulson, and R.F. Redberg. 2014. "Assessing the Safety and Effectiveness of Devices After US Food and Drug Administration Approval: FDA-Mandated Postapproval Studies". *JAMA Internal Medicine*. doi:10.1001/jamainternmed.2014.4194. Published online September 29, 2014. Retrieved 15 October, 2014.

Rickerby, D.G. 2006. "Societal and Policy Aspects of the Introduction of Nanotechnology in healthcare". *International Journal of Healthcare Technology and Management* 7(6): 463-473.

Rogers, M.D. 2001. "Scientific and Technological Uncertainty, the Precautionary Principle, Scenarios and Risk Management". *Journal of Risk Research* 4(1): 1-15.
<http://dx.doi.org/10.1080/136698701455997>.

Ross, S., M. Robert, M.A. Harvey, S. Farrell, J. Schulz, D. Wilkie, D. Lovatsis, A. Epp, B. Easton, B. McMillan, J. Schachter, C. Gupta, and C. Weijer. 2008. "Ethical Issues Associated With the Introduction of New Surgical Devices, or Just Because We Can, Doesn't Mean We Should". *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 30(6): 508-513.

Science and Environmental Health Network (SEHN). January 26, 1998 *Wingspread Conference on the Precautionary Principle*. (<http://www.sehn.org/wing.html>)

Schultz, D. 2008. "New Surgical Devices and Ethical Challenges: A Collection of Perspectives and Panel Discussion". *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 75(supp 6): S74-S84.

Steele, K. 2006. "The Precautionary Principle: a New Approach to Public Decision-Making?" *Law, Probability and Risk* 5: 19-31.

Stordeur, S, I. Vinck, M. Neyt, H. Van Brabant, and F. Hulstaert. 2012. "Mise sur le Marché Européen des Dispositifs Médicaux Innovants à haut risque: l'Efficacité Clinique et la Sécurité sont-elles garanties?". *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 61: 105-110.

Sunstein, C.R. Winter 2002-2003. "The Paralyzing Principle". *Regulation*. 32-37. <http://www.cato.org/sites/cato.org/files/serials/files/regulation/2002/12/v25n4-9.pdf>. Retrieved 21 February, 2013.

Thompson A., A. Komparic, and M.J. Smith. 2014. "Ethical Considerations in Post-Market-Approval Monitoring and Regulation of Vaccines". *Vaccine*. 32: 7171-7174. epub October, 2014. <http://dx.doi.org/10.2016/j.vaccine.2014.10.016>. Retrieved November 10, 2014.

Tickner, J.A., D. Kriebel, and S.Wright. 2003. "A Compass for Health: Rethinking Precaution and Its Role in Science and Public Health". *International Journal of Epidemiology* 32: 489-492.

Toffel, M.W., and N. Uludere. 2010. The Precautionary Principle. Harvard Business School Technology & Operations Mgt. Unit Case No. 610-043. http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2041334. Retrieved 21 February, 2013.

Ubbink, D.T., A. Visser, D.J. Gouma, and J.C. Goslings. 2012. "Registration of Surgical Adverse Outcomes: a Reliability Study in a University Hospital". *BMJ Open* 2:e000891. doi:10.1136/bmjopen-2012-000891

United Nations Environment Programme (UNEP). 1992. *Rio Declaration on Environment and Development*. United Nations Conference on Environment and Development, Rio de Janeiro, Brazil, 3-14 June. <http://www.unep.org/Documents.multilingual/Default.asp?DocumentID=78&ArticleID=1163>

Vlek, C. 2010. "Judicious management of uncertain risks: I. Developments and Criticisms of Risk Analysis and Precautionary Reasoning". *Journal of Risk Research* 13(4): 517-543.

Weir, E., R. Schabas, K. Wilson, and C. Mackie. 2010. "A Canadian Framework for Applying the Precautionary Principle to Public Health Issues". *Revue Canadienne de Santé Publique* 101(5): 396-398.

Miktorowicz , M.E., J. Lexchin, K. Moscou, A. Silversides, and L. Eggertson. "Keeping an Eye on Prescription Drugs, Keeping Canadians Safe. Active Monitoring Systems for Drug Safety and Effectiveness in Canada and Internationally". A commissioned discussion paper from Health Council of Canada. http://publications.gc.ca/collections/collection_2011/ccs-hcc/H174-21-2010-eng.pdf. Retrieved September 20, 2014.

Zorzela, L., S. Golder, Y. Liu, K. Pilkington, L. Hartling, A. Joffe, Y. Loke, and S. Vohra. 2014. "Quality of Reporting in Systematic Reviews of Adverse Events: Systematic Review". *BMJ* 348:f7668. doi: 10.1136/bmj.f7668.

Zuckerman, D.M., P. Brown, and S.E. Nissen. 2011. "Medical device recalls and the FDA approval process". *JAMA Internal Medicine* 171:1006-1011. doi:10.1001/archinternmed.2011.30.

Zuckerman, D., P. Brown, and A. Das. 2014. "Lack of Publicly Available Scientific Evidence on the Safety and Effectiveness of Implanted Medical Devices". *JAMA Internal Medicine*. Doi:10.1001/jamainternmed.2014.4193. Published online September 29, 2014.

Zusterzeel, R., K.A. Selzman, W.E. Sanders, D.A. Caños, K.M. O'Callahan, J.L. Carpenter, H.L. Piña, and D.G. Strauss. 2014. "Cardiac Resynchronization Therapy in Women: US Food and Drug Administration Meta-Analysis of Patient-Level Data". *JAMA Internal Medicine* 174(8):1340-1348.

DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION

“Perfect and risk free devices do not exist”
(Paul Citron 2012)

Les avancées de la science ouvrent la voie au développement d'un grand nombre de DM à risque élevé, en voie de devenir incontournables pour traiter de nombreuses conditions physiques médicales et psychiatriques dans les pratiques cliniques courantes. L'examen des processus de réglementation des DM et des pratiques d'évaluation des DM par les agences d'ÉTS montre que les DM, comme technologies de santé, représentent un secteur qui mérite d'être exploré par les spécialistes en réglementation, en ÉTS, et aussi en bioéthique. Notre projet démontre qu'il existe dans les processus de réglementation des lacunes au niveau des pratiques entourant l'évaluation avant mise en marché et le suivi après mise en marché, et ce particulièrement pour ce qui concerne les DM à risque élevé. Ces DM concernent des technologies souvent complexes, sophistiquées et coûteuses pour les systèmes de santé. Fréquemment, et parce que les premiers essais cliniques sont réalisés sur de petites cohortes de patients et pendant sur une courte durée de période de temps, il n'a pas été possible de qualifier et de quantifier avant leur mise en marché certains des risques que ces DM posent pour les patients, risques qui peuvent avoir d'énormes impacts à partir du moment où ces DM sont utilisés par des milliers de patients (Campbell 2007). Les autorités réglementaires ont donc un devoir de vigilance accrue après la mise en marché d'un nouveau produit. Les preuves d'innocuité et d'efficacité d'un DM à risque élevé reposent sur des données provenant de l'utilisation qui en est faite dans les pratiques cliniques courantes. Ces données constituent des informations importantes, essentielles pour appuyer les spécialistes d'ÉTS lors des différents exercices d'évaluation qu'ils réalisent pour qualifier et justifier un usage élargi d'un DM à risque élevé et son admissibilité au remboursement – en même temps qu'ils examinent la portée des enjeux socio-éthiques de cet usage. C'est une question de sécurité publique et d'efficacité dans l'évaluation et la gestion des risques pour assurer le mieux possible une utilisation adéquate d'un DM (à risque élevé), avec pour résultat d'obtenir la confiance du public.

DES PROCESSUS DE RÉGLEMENTATION

Les processus nationaux de réglementation des produits de santé constituent des exercices de gouvernance justifiés en vue d'assurer la protection de la santé publique. Non seulement les DM à risque élevé sont associés aux soins de santé, mais ils sont porteurs d'impacts importants sur les systèmes de santé, en termes de coûts, d'accessibilité et de disponibilité des expertises essentielles quant à leur utilisation, leur implantation; ces expertises concernent des professionnels de la santé hautement spécialisés dans leur domaine de pratique (ex. : neurochirurgiens, cardiologues, orthopédistes), mais aussi l'usage d'équipements scientifiques très sophistiqués (ex. : système de robotique chirurgicale, instrumentation de résonance magnétique, système stéréotaxique). Ce qui inévitablement pour plusieurs, paraît se traduire d'abord par une augmentation des coûts des soins de santé. Mais on néglige aussi souvent de tenir compte des bénéfices économiques engendrés par l'utilisation des DM à risque élevé : diminution importante du nombre et de la durée des hospitalisations, réduction marquée de l'usage des médicaments, voire le retour au travail de certains patients en raison d'une amélioration de leur condition physique.

Les lacunes observées au niveau des pratiques entourant les processus réglementaires doivent préoccuper les responsables au sein des agences nationales de réglementation. Certaines de ces lacunes concernent l'évaluation réalisée préalablement à une approbation de mise en marché d'un nouveau produit; elles proviennent particulièrement des problèmes associés à 1) la nature des données cliniques fournies par les manufacturiers aux autorités réglementaires, voire pour certains DM, l'absence de données cliniques fiables, et 2) le caractère particulier des pratiques entourant la réalisation des essais cliniques (ex. : petites cohortes de patients, randomisation difficile, durée des essais). Une plus grande diligence des autorités réglementaires s'impose dans l'examen des données cliniques fournies par les manufacturiers pour justifier une approbation de mise en marché. Une plus grande rigueur s'impose aussi au niveau des mesures et des moyens nécessaires pour assurer un meilleur suivi de l'usage des DM à risque élevé en vue de mieux documenter leurs risques et leurs bénéfices réels dans les pratiques cliniques courantes. Pour réduire les effets de ces lacunes, il devient impératif de mettre en place des mesures pour renforcer le mandat des autorités réglementaires quant à l'évaluation des risques et bénéfices observés au cours des études cliniques préalables

à une mise en marché, et des pratiques beaucoup plus rigoureuses de suivi après mise en marché. Le Principe de Précaution constitue un outil de premier plan pour guider les actions des organismes réglementaires.

Certains pays parmi ceux dont nous avons examiné les processus (ex. : l’Australie et l’Union Européenne) ont entamé des procédures pour renforcer de manière significative leurs pratiques d’évaluation avant mise en marché et de suivi après mise en marché, notamment pour resserrer les critères d’évaluation quant à l’efficacité clinique d’un DM à risque élevé et les exigences quant à leur utilisation avant d’autoriser sa mise en marché, et aussi en vue de promouvoir une utilisation optimale des registres nationaux. Comme pour les États-Unis, ils obligent les manufacturiers à doter chaque DM à risque élevé d’un code d’identification unique pour assurer la traçabilité des DM implantables. Les États-Unis ont mis en place des mesures pour limiter les requêtes d’accès des manufacturiers au programme 510(k) (i.e., le programme accéléré d’examen pour faciliter l’approbation de mise en marché de certains DM à risque élevé). Ajoutons que la FDA renforce ses exigences pour ce qui concerne le suivi des DM à risque élevé, après approbation, en resserrant les exigences quant à l’obligation des manufacturiers de réaliser des études après mise en marché (*PMA post-approval study reports*), et ce dès la première année qui suit l’approbation. On peut citer l’exemple du Cardio MEMS™ HF System, récemment approuvé aux États-Unis; il s’agit d’un capteur implantable dans l’artère pulmonaire pour permettre de gérer l’insuffisance cardiaque et réduire de manière significative les admissions hospitalières (FDA 2014). Force est de constater cependant que le Canada ne semble pas envisager pour le moment de nouvelles mesures pour moderniser son processus courant, voire l’harmoniser avec d’autres pays industrialisés.

Nous sommes encore loin de l’harmonisation des pratiques entre les pays industrialisés annoncées par le Global Harmonization Task Force (GHTF) au moment de sa création. Une classification harmonisée entre les pays serait profitable tant pour les manufacturiers, que pour les patients et les professionnels de la santé. Nous plaidons en faveur d’un mode d’approbation pour les DM à risque élevé qui correspondrait à une décision en deux temps: 1) une approbation « initiale » (ou conditionnelle), au cours de laquelle les manufacturiers devraient réaliser de nouvelles études cliniques dans des conditions de pratiques cliniques courantes, et

2) une approbation finale, dans les deux ou trois ans de l'approbation initiale, fondée sur la nature des résultats de ces nouvelles études cliniques qui devraient comporter de nouvelles données scientifiques sur les risques et les bénéfices réels des DM. Au lieu de retarder indûment l'accès à des DM à risque élevé, l'obligation de réaliser des études après mise en marché s'appuie sur une prémisse du principe de précaution : produire de nouveaux savoirs scientifiques lorsqu'une technologie est porteuse d'incertitude scientifique. Une meilleure connaissance des risques (et des bénéfices) réels liés à l'usage des DM à risque élevé profite aux patients, et aux professionnels de la santé, qui peuvent ainsi bénéficier d'une information essentielle pour satisfaire aux principes de bienfaisance et de non-malfaisance, d'une information qui vient enrichir le corpus des données cliniques qui sont au cœur des analyses d'efficacité réalisées par les agences d'ÉTS.

Actuellement, cette obligation est sous-utilisée, tout comme l'examen des données des registres nationaux de déclarations d'effets secondaires. Ces registres représentent pourtant une source majeure de données liées à l'usage des DM dans le cadre des pratiques cliniques courantes. Ces données sont essentielles pour établir de nouvelles données scientifiques quant aux risques et aux bénéfices réels observés à moyen et long termes. Toutefois, les déclarations d'effets secondaires ne devraient pas provenir essentiellement des manufacturiers, mais aussi des professionnels de la santé, des institutions hospitalières, voire des patients. Des incitatifs doivent être envisagés pour accroître et diversifier la provenance des déclarations d'effets secondaire inscrites dans les registres actuels qui souffrent d'un « manque chronique de données, lié autant à la sous-déclaration du nombre d'évènements indésirables qu'à la méconnaissance du nombre total de patients » (Stordeur 2013, 108). Les moyens techniques modernes pourraient aussi faciliter une meilleure collaboration entre les pays pour croiser les données contenues dans ces registres. Les données recueillies peuvent être une source non négligeable d'informations dont les agences d'ÉTS pourraient tirer profit : des informations portant sur les conditions réelles d'utilisation des DM, la causalité des effets secondaires, soit comme une conséquence de l'état progressif de la maladie qu'on veut traiter, ou même une conséquence d'un défaut mécanique du DM sous évaluation.

LES ENJEUX SOCIO-ÉTHIQUES DES DM À RISQUE ÉLEVÉ

Tout comme pour les médicaments, les autorités réglementaires nationales (ex. : Santé Canada, FDA) n'examinent ni les coûts ni la portée des enjeux socio-éthiques; leur mandat se limite à l'examen des risques et des bénéfices d'un nouveau produit. Pour les DM à risque élevé, l'examen des coûts et des bénéfices s'inscrit dans le mandat des agences d'ÉTS. Non seulement ces dernières doivent examiner les données probantes disponibles pour un produit de santé, ses coûts, son impact pour les patients et le système de santé, mais elles ont aussi pour mandat d'en examiner les impacts socio-éthiques, légaux et organisationnels. Les agences d'ÉTS jouent un rôle important, non seulement auprès des décideurs publics, mais aussi comme organismes indispensables qui viennent prolonger le rôle des autorités réglementaires nationales.

Par contre, notre analyse montre que les rapports d'ÉTS, et les recommandations en découlant, concernent davantage un examen coûts-efficacité et laissent encore trop souvent peu de place à l'analyse des enjeux socio-éthiques, sans compter que les DM (à risque élevé) sont encore peu fréquemment évalués. Il semble que les méthodologies développées pour faciliter l'examen des enjeux socio-éthiques ne fassent pas l'unanimité. Non seulement les agences d'ÉTS ont parfois peu de latitude dans le choix des mandats d'évaluation qu'on leur confie, mais elles doivent souvent réaliser un exercice d'évaluation dans des délais restreints, ce qui les amène à examiner presque essentiellement les aspects qui concernent l'efficacité clinique, l'innocuité et les impacts économiques. Mais parfois aussi, on sollicite l'avis d'un expert en éthique longtemps après que le processus d'évaluation ait été initié, pratiquement en fin de mandat. La participation d'une expertise éthique devrait pourtant intervenir au tout début d'un exercice d'évaluation, pour permettre un examen des enjeux socio-éthiques en collaboration étroite avec l'équipe d'ÉTS, et ce tout au long d'un exercice d'évaluation. Ainsi, l'intégration rapide et active d'un bioéthicien dans l'équipe ÉTS chargée d'un mandat d'évaluation aurait pour effet de sensibiliser et de familiariser tous les membres de l'équipe aux différents enjeux socio-éthiques spécifiques quant 1) au contexte de l'utilisation et de la diffusion d'une technologie, 2) aux aspects particuliers de cette technologie pour les patients directement concernés et pour le système de santé, 3) aux conditions qui devraient favoriser un usage élargi ou justifier des restrictions possibles. L'expertise bioéthique doit être associée

étroitement aux exercices d'analyses coûts-bénéfices en vue d'en arriver à des recommandations qui tiennent compte des impacts socio-éthiques attachés aux recommandations contenus dans les rapports qui sont remis aux décideurs publics.

Nous proposons un appel au Principisme pour faciliter l'examen des impacts socio-éthiques, car il nous apparaît comme un repère de premier plan pour positionner ces impacts pour les DM à risque élevé dans leur contexte d'utilisation. Il peut faciliter l'identification et conceptualiser la nature et la portée des principaux enjeux socio-éthiques qui devraient préoccuper les décideurs publics; à la fois en raison des conséquences pour les patients, leur famille, ou les professionnels de santé, mais aussi pour la collectivité et les systèmes de santé. L'examen des enjeux socio-éthiques reste à s'enraciner dans les exercices d'ÉTS. Cela implique des collaborations tangibles, concrètes entre les experts d'ÉTS et la communauté des éthiciens.

LIMITES DU PROJET

Notre recherche origine d'une interrogation concernant les pratiques d'évaluation des DM à risque élevé et la nature des enjeux socio-éthiques propre à ces pratiques. Pour répondre à cette question, nous avons adopté une approche pour recueillir un vaste corpus documentaire des processus réglementaires et d'ÉTS, et des pratiques qui concernent directement ces champs d'activité. Nous avons analysé et traité son contenu de la manière la plus objective possible. Cependant, dès les tout débuts de notre recherche, nous avons rapidement été confrontés à un défi majeur concernant l'examen des enjeux éthiques associés à l'usage des DM. D'abord, nous avons constaté que contrairement au secteur du médicament, il existait peu d'expertise scientifique en général à l'égard des caractéristiques particulières des processus de la réglementation dans le secteur des DM, particulièrement pour les DM à risque élevé. Mais, nous avons aussi constaté qu'il existe encore aussi peu d'expertise bioéthique associée directement à l'analyse des impacts socio-éthiques des DM à risque élevé, dans le contexte spécifique des processus réglementaires. Initialement, nous avons envisagé de développer des relations tangibles avec des représentants des organismes réglementaires, des représentants des agences d'ÉTS, pour enrichir notre examen des processus, valider certaines de nos

observations, voire établir des collaborations qui nous auraient permis de développer un outil pratique et flexible pour faciliter l'analyse des dimensions socio-éthiques des DM à risque élevé. Nous avons rencontré divers spécialistes, y compris des représentants du secteur manufacturier, pour discuter avec eux la nature de notre recherche; ces personnes ont manifesté un intérêt réel pour notre projet, sans cependant vouloir s'engager à court terme dans une activité de collaboration étroite sur un thème touchant spécialement le champ des DM à risque élevé. Cependant, nous avons profité de certaines opportunités pour présenter l'état de nos travaux, notamment dans le cadre de deux symposiums annuels de l'Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de Santé (ACMTS) (Mathieu 2010; Mathieu et Williams-Jones 2012). Ces événements ont permis de rencontrer et d'échanger avec les spécialistes des milieux des agences d'ÉTS et des représentants de l'industrie manufacturière (MEDEC) pour valider avec eux certaines de nos préoccupations. L'une des limites de notre recherche tient donc au fait qu'il a fallu aborder notre projet à partir d'une approche de recherche évaluative fondée sur une analyse exhaustive des processus de réglementation des DM et des pratiques d'ÉTS à partir de la documentation disponible; nous avons pour objectif de dresser un portrait fidèle au 31 décembre 2013 des différentes composantes de ces processus, et des pratiques qui leur sont associées, pour en caractériser les faiblesses et les lacunes en vue de proposer des solutions de changements pour améliorer les processus et les pratiques.

Une autre limite de cette recherche concerne la cueillette des documents spécifiques aux processus réglementaires dans la littérature scientifique. Contrairement aux pratiques d'ÉTS qui sont largement couvertes dans la littérature, les processus de réglementation des DM étaient jusqu'à tout récemment encore peu traités dans la littérature scientifique. Durant les premières années de notre recherche, les documents qui ont servi à notre analyse provenaient presque essentiellement des sites officiels des organisations réglementaires nationales (ex. : FDA, Santé Canada), ou des organisations internationales telles que l'OMS ou encore le Global Harmonization Task Force; les documents recueillis auprès de ces organismes nous ont permis de vérifier les faiblesses des systèmes de réglementation courants, de comparer les différents processus entre eux. Mais, depuis deux ou trois ans, on constate un intérêt marqué autour de certaines pratiques des processus de réglementation des DM, intérêt qui s'est traduit

par une croissance de publications, provenant principalement des représentants de la communauté médicale (Wise 2011, Lenzer et Brownlee 2010; Cohen et Billingsley 2011; Redberg 2011; Dhruva et Redberg 2013). Les préoccupations de ces chercheurs concernent particulièrement des lacunes importantes constatées dans les pratiques d'évaluation et de suivi après mise en marché des organismes réglementaires pour les DM à risque élevé (ex. : implants urinaires, cardiodéfibrillateurs, endoprothèses cardiaques).

Si les spécialistes en processus de réglementation et d'ÉTS sont maintenant davantage sensibilisés à la problématique des enjeux socio-éthiques de l'usage et la diffusion des DM à risque élevé, l'industrie des DM a aussi commencé à manifester certaines préoccupations quant à la nature et la portée de ces enjeux. Ainsi, dans le cadre de son symposium national tenu en avril 2012, à Ottawa, l'ACMTS a organisé un atelier spécial (hors programme) sur le thème de « Societal Values for Non-Drug Technologies » pour permettre aux représentants de l'industrie manufacturière d'échanger sur ces questions avec des spécialistes en ÉTS. Cette initiative a confirmé un intérêt réel de l'industrie en quête de solutions pour identifier, analyser et traiter les nombreux enjeux socio-éthiques de certaines technologies à risque élevé, dont ils soupçonnent que l'usage aura inévitablement des impacts majeurs sur les pratiques médicales courantes et les systèmes de santé. Le grand nombre de participants de l'industrie manufacturière à cette rencontre spéciale vient confirmer le besoin des manufacturiers de DM de se familiariser davantage avec les pratiques en bioéthique, pour collaborer non seulement avec des spécialistes en ÉTS mais aussi avec des bioéthiciens sur des sujets d'intérêt qui les préoccupent eu égard aux DM.

PISTES DE RÉFLEXION ET QUESTIONS À EXPLORER

Une recherche n'est jamais complètement achevée. En raison des limites normales de ce qui peut être réalisé dans un projet de recherche de doctorat, il existe un certain nombre de thèmes qu'il a malheureusement fallu aborder de manière sommaire, et qui pourtant auraient mérité d'être examinés de manière beaucoup plus approfondie, comme par exemple l'utilisation *off-label* des DM. Alors que le phénomène est largement reconnu pour le secteur du médicament, on comprendra que ce ne sont pas tous les DM qui sont susceptibles d'une telle pratique. Mais,

à partir du moment où un nouveau DM est approuvé pour une indication donnée, il peut être tentant pour un manufacturier (ou un professionnel de la santé) d'en tester l'utilisation pour une nouvelle indication. Le système de stimulation cérébrale profonde représente un exemple intéressant des multiples indications pour lesquelles son utilisation a été et continue d'être testée un peu partout à travers le monde. En soi, tout essai d'un nouveau DM pour une nouvelle indication peut être considéré comme une utilisation *off-label*.

Mais, d'autres thèmes mériteraient d'être davantage traités par les chercheurs. Il reste encore beaucoup à dire sur les questions de conflits d'intérêt et sur les questions de participation citoyenne dans les processus d'ÉTS. Enfin, il reste à développer, à l'intention des spécialistes et des non-spécialistes en ÉTS, des outils pour faciliter l'examen des enjeux socio-éthiques dans l'évaluation des DM à risque élevé, et proposer des solutions possibles.

Les conflits d'intérêt dans le secteur des DM

Inévitablement, un aspect particulier des relations entre les chercheurs de la communauté scientifique et l'industrie des DM concerne les conflits d'intérêt qui non seulement sont susceptibles de survenir, mais qui sont aussi bien réels. Ils ont pour impacts d'entacher la transparence des résultats de recherche, de créer des biais, de miner la confiance du public et des professionnels de la santé. Depuis plusieurs années maintenant, des membres de la communauté scientifique ont ouvertement exprimé leurs inquiétudes à l'égard des conflits d'intérêt (réels et potentiels) susceptibles de survenir dans le cadre des relations universités-entreprises qui portent notamment sur le développement des DM (Baerlocher et al 2007; LaViolette 2007; Institute of Medicine 2009; Fins et al 2011; Donovan et Kaplan 2012). Au-delà des implications strictement financières traditionnellement associées aux conflits d'intérêt, il est devenu pratique courante d'observer l'existence d'étroites collaborations entre des chercheurs-médecins-cliniciens et des entreprises, entre autres pour financer la réalisation des essais cliniques destinés à valider l'innocuité et la performance des DM (avant et après mise en marché). Les résultats d'une étude révèlent que, dans le secteur des médicaments, il est encore relativement peu fréquent que les méta-analyses réalisées à partir des résultats des essais randomisés tiennent compte des sources de financement de ces essais (Roseman & al

2011): « Of 29 meta-analyses reviewed, which included 509 RCTs, only 2 meta-analyses (7%) reported RCT funding sources » (Roseman et al 2011, 1008). Ajoutons que des chercheurs universitaires sont aussi parfois étroitement associés aux découvertes et aux innovations, voire au démarrage d'entreprises (*spin-off*) pour exploiter ces découvertes. Cette situation donne lieu à des partenariats (souvent sous forme de licences exclusives) qui comportent des partages de propriété intellectuelle impliquant des versements de redevances (*royalties*) aux chercheurs (et leur institution de rattachement) (Chatterji et al 2008).

Une autre source de conflits d'intérêt concerne les « dons, cadeaux, honoraires » que les manufacturiers, tant du secteur des DM que du secteur des médicaments, offrent aux membres de la communauté scientifique, y compris des étudiants, pour tenter d'influencer l'utilisation de leurs produits dans leurs pratiques (cliniques ou de recherche) courantes ou futures, souvent au risque d'introduire des biais importants au détriment de leur jugement et de leurs obligations professionnelles (Shnier et al 2013). Aux États-Unis, la communauté scientifique (étudiants compris) s'est mobilisée pour obtenir des écoles de médecine la mise en place de politiques rigoureuses en matière de conflits d'intérêt, qui soient assorties de mécanismes sévères pour gérer, voire éliminer, toute source de conflits d'intérêt, sans cependant mettre en péril les relations avec le secteur industriel (Kirkpatrick et al 2012; Minter et al 2011). Selon le plus récent rapport de l'American Medical Student Association (AMSA), un nombre de plus en plus important d'écoles de médecine universitaires se sont dotées de politiques en ce sens : des 161 institutions concernées, près de 67% ont reçu une cote de « politique modèle ou tendant vers une politique modèle » (AMSA 2014). Les institutions canadiennes sont encore loin de ces résultats. Shnier et collègues ont publié en 2013 les résultats d'une étude portant sur les 17 universités canadiennes qui sont l'hôte d'une faculté de médecine. Ils révèlent que des 17 institutions canadiennes, plus de la moitié n'ont pas de politique ou ont une politique relativement permissive (Shnier et al 2013). Ces résultats confirment ceux d'une autre étude qui montre que les universités canadiennes ont pour la plupart des politiques de conflit d'intérêt plutôt « faibles » (Mathieu et al 2012).

Enfin, il existe aussi un problème de conflits autour des « ristournes » versées par les manufacturiers aux professionnels de la santé (ex. : orthopédistes). Une étude réalisée par

Chimonas et collègues (2011) révèle que, aux États-Unis, 41 médecins-chercheurs spécialistes auraient, en 2007, reçu plus de un million de dollars (chacun) des 5 plus importants manufacturiers de produits orthopédiques. Les responsables de cette étude ont aussi dénombré, pour la même période, 25 publications qui ont pour premier ou seul auteur un médecin-chercheur spécialiste qui a reçu plus d'un million de dollars des manufacturiers concernés. Certaines compagnies n'hésitent pas à verser aux chercheurs-cliniciens sous forme de « compensation financière » des montants pour chaque patient-sujet de recherche recruté pour une étude clinique; en 2011, la compagnie Medtronic a dû verser une imposante amende de près de 24 M\$ pour avoir remis à des médecins-cliniciens des ristournes variant entre 1 000\$ et 2 000\$ pour chaque patient adhérent aux programmes d'assurances publiques américaines de Medicare et Medicaid, recruté pour des études concernant les systèmes de neurostimulation de l'épine dorsale (Bryant 2011). Il est difficile d'obtenir des données pour ce qui concerne le Canada, signale Collier (2013); toutefois, il est probable que les comités d'éthique de la recherche et les comités d'éthique clinique (en milieu hospitalier) exercent une vigilance particulière concernant cette pratique des compensations financières.

Pour contrer ces pratiques, les États-Unis ont adopté en 2010 une loi, entrée en vigueur en janvier 2013, le *Physician Payments Sunshine Provisions*. Cette loi s'inscrit dans le cadre d'une série de textes de lois (les Sunshine Laws), qui obligent dorénavant tous les manufacturiers de tout produit médical à déclarer au Department of Health and Human Services toute rémunération supérieure à 10\$ (ou 100\$ par année) versée à un professionnel de la santé ou un centre hospitalier universitaire, en mentionnant bien la nature du produit ou du service pour lequel une rémunération a été remise; l'expression « rémunération » ne se limite pas à un paiement sous forme d'espèces, mais aussi d'actions, d'options d'achat d'actions, de dividendes, de marchandises (cadeaux sous quelque forme que ce soit). Tout manufacturier de produit médical qui ne respecte pas cette obligation peut se voir imposer des amendes variant entre 10 000\$ et 100 000\$ pour chaque « manquement » (Agrawal et al 2013). Nous n'avons pas trouvé de loi équivalente en vigueur dans d'autres pays; cette loi a pour mérite de promouvoir de manière expresse la transparence des pratiques entre chercheurs industriels et chercheurs universitaires (et hospitaliers), entre cliniciens et manufacturiers de DM et de médicaments. Il est important de signaler que cette loi exige que toutes les déclarations soient

inscrites dans une banque de données à laquelle les patients auront accès, ce qui leur permettra de connaître la nature des liens établis entre les cliniciens et l'industrie. Cette banque de données deviendra un outil important pour les organismes gouvernementaux responsables de la gestion des soins de santé, notamment en ce qui concerne les pratiques des professionnels de la santé quant à la prescription des médicaments et le choix des DM dont ils préconisent l'utilisation (Silverman 2013). Inévitablement, au cours des prochaines années, des chercheurs examineront l'impact de cette loi, non seulement sur les pratiques médicales et de recherche, mais aussi pour analyser l'intérêt des patients, du public en général, eu égard aux exigences de cette loi; elle constitue une mesure importante pour assurer la transparence des relations chercheurs-cliniciens-manufacturiers.

La participation citoyenne au processus d'ÉTS

Notre analyse de la littérature nous a permis de constater un large plaidoyer en faveur de la participation citoyenne dans des exercices d'ÉTS, surtout à travers la participation de patients (Drummond et al 2013; Danner et al 2011; Facey et al 2010; Bridges et Jones 2007). Cette participation pourrait ajouter une valeur « sociale » à l'ÉTS. « Given that patients are the ultimate 'end-users' of health technologies, patient involvement in HTA processes may therefore increase acceptance of HTA and the viability of resulting healthcare decisions » (Danner et al 2011, 2). Des spécialistes d'ÉTS identifient la participation citoyenne comme un moyen important pour faire ressortir les impacts socio-éthiques des technologies de santé (Bombard et al 2011).

Par contre, une étude de Whitty (2013) démontre que cette participation pose des défis pour les agences d'ÉTS; des 39 agences d'ÉTS qui ont accepté de participer à cette étude, près de 67% d'entre elles ont confirmé s'être engagées dans des activités impliquant la participation des citoyens, comme « consommateurs » ou patients. Toutefois, près de 65% confirment que cette participation constitue une source de tensions « between social and scientific considerations [...] the interpretation of technical material relies on and may be challenged by a lack of scientific expertise, public engagement may also be hampered by a lack of appropriate expertise » (Whitty 2013, 160). La participation citoyenne pose d'autres défis pour

les agences d'ÉTS signalent Gauvin et Abelson (2010): qui devrait représenter le grand public et les patients? comment recruter leurs représentants et les informer?

Au cours des dernières années, des expériences ont été menées pour amener les patients et le public à collaborer aux exercices d'ÉTS. Ainsi, là où des expériences ont eu lieu, on a constaté que la participation des patients a permis de recueillir des informations de premier plan à partir de leurs propres expériences et de leurs attentes ou déceptions (Gagnon et al 2011). Des expériences de délibération publique ont été réalisées pour mesurer les conditions propices à la participation citoyenne et définir des moyens pour améliorer cette participation. Abelson et collègues (2011) rapportent l'expérience du Citizens Reference Panel on Health Technologies qui a permis à 3500 résidents ontariens d'être sélectionnés (selon une formule de loterie civique) pour participer à un projet de recherche qui avait pour objectifs de « recueillir de l'information sur les valeurs sociétales et éthiques pour éclairer l'évaluation des technologies de santé en Ontario » (Abelson et al 2011, 142). Au terme de cette expérience, les chercheurs constatent qu'il reste à développer une compréhension du rôle des participants citoyens et sur les raisons qui les incitent à participer.

Les résultats d'une analyse réalisée par SECOR, rendue publique en 2012, pour le compte de l'Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de Santé (ACMTS), montrent les forces et les faiblesses de cette participation citoyenne. Lors de cette étude, SECOR a sollicité les opinions des principaux acteurs engagés dans des exercices d'ÉTS quant à la participation des patients; les opinions émises en faveur de cette participation sont relativement mitigées. Par exemple, plusieurs des participants à cette étude trouvent qu'il s'agit d'une opportunité pour obtenir de l'information qui ne serait pas autrement accessible; en même temps, beaucoup d'entre eux ne sont pas à l'aise quant aux « perspectives personnelles » énoncées par les patients et la plupart estime que cette participation n'a ou n'aura aucune influence sur les décisions à prendre (SECOR 2012). La mobilisation des citoyens dépend donc de leur compréhension du rôle qu'ils peuvent jouer dans les exercices d'ÉTS, mais aussi leur familiarité, d'une part avec les différentes technologies de santé sous évaluation et, d'autre part, leur perception quant à la nature des enjeux socio-éthiques que leur utilisation soulève.

Développement d'outils pour analyser les enjeux socio-éthiques associés à l'évaluation et l'utilisation des DM à risque élevé

L'une des tâches que nous aurions souhaité réaliser dans le cours de notre projet fut de développer, à l'intention des personnes qui sont peu familières avec l'identification et l'analyse des divers enjeux socio-éthiques, un outil pour faciliter la reconnaissance de ces enjeux pour les DM à risque élevé. Les patients, les citoyens « ordinaires » sont encore peu sensibilisés aux enjeux qui concernent un grand nombre de technologies de santé inscrites dans le secteur des DM à risque élevé, à la fois pour les patients et pour les systèmes de santé. Les professionnels de la santé sont aussi évidemment concernés par la nature de ces enjeux et leur impact. Cependant, il a fallu constater que cet exercice devrait faire l'objet d'un autre projet de recherche impliquant une collaboration étroite entre des membres de la communauté des bioéthiciens, des spécialistes d'ÉTS, des représentants de la communauté médicale et des manufacturiers, y compris des décideurs publics. Un tel outil doit viser la reconnaissance du caractère particulier des enjeux socio-éthiques inhérents aux DM à risque élevé, et tenir compte du contexte spécifique propre à l'utilisation de ces produits, sachant que ces enjeux peuvent varier en fonction de la nature du DM. Comme Saarni (2008), nous constatons qu'il n'existe pas encore de méthode éprouvée, capable de saisir, d'analyser et d'expliquer la nature des enjeux socio-éthiques dont chaque technologie de santé est porteuse. Il devient donc nécessaire de développer une expertise bioéthique spécifique aux processus de réglementation des produits de santé et d'ÉTS pour les DM à risque élevé.

Des efforts en ce sens ont été développés au sein de la Haute Autorité de Santé (HAS) en France qui, en 2013, a publié un guide méthodologique pour soutenir *L'Évaluation des aspects éthiques à la HAS* (Haute Autorité de Santé 2013). Ce guide propose des critères pour identifier les technologies pour lesquelles une analyse des enjeux éthiques s'impose, critères fondés sur les caractéristiques des interventions de santé ou des technologies sous évaluation avec, pour cadre de référence, le principisme. Une grille d'analyse permet de classer les arguments éthiques spécifiques aux conséquences rattachées à l'intervention de santé ou la technologie sous évaluation, par rapport aux dimensions médicale, économique et de santé publique qui sont au cœur d'un exercice d'évaluation.

Encore trop fréquemment, lors d'un exercice d'évaluation d'une technologie médicale, la mise en perspective des arguments éthiques s'appuie d'abord sur une recherche bibliographique (revue de littérature), ce qui laisse peu de place à la réflexivité essentielle dans l'appréciation des différents arguments qu'il faut retenir eu égard à la nature de la technologie médicale concernée. Mais, l'expertise bioéthique permet d'enrichir la réflexion en pondérant les données recueillies pour les placer dans leur contexte particulier, tout en tenant compte des aspects qualitatifs de la technologie (ex. : bénéfiques en termes de santé) sous évaluation (Féry-Lemonnier 2002). Il existe des méthodologies pour permettre de saisir les enjeux socio-éthiques. Il devient pressant de développer un outil pratique et adéquat pour former des « non-éthiciens » dans la reconnaissance et la compréhension de ce qui constitue un enjeu éthique et les conséquences de cet enjeu. Cet outil peut aider les citoyens, les experts en ÉTS et les décideurs publics en facilitant leur compréhension quant à la nature des enjeux socio-éthiques que soulève l'usage de certains DM et médicaments. Comme le signalent Giacomini et collègues (2009), les éthiciens ont intérêt à conceptualiser ce type d'outil pour faciliter les pratiques des spécialistes d'ÉTS; à défaut il reste possible que les décideurs publics, par exemple, développent leur propre « savoir-faire » en matière d'éthique parce qu'ils parviennent mal à conceptualiser leurs propres impératifs éthiques par rapport à ceux qui sont au cœur de la bioéthique (Giacomini et al 2009).

PARCE QU'IL FAUT CONCLURE...

Au départ, nous voulions limiter notre recherche à un examen critique des processus de réglementation des DM, surtout pour ce qui concerne les DM à risque élevé. Nous anticipions y découvrir éventuellement des lacunes majeures. Cependant, nous constatons qu'en dépit des exigences, parfois rigoureuses, des processus réglementaires, les agences nationales de réglementation ne se sont pas dotées de pratiques harmonisées quant à la manière de gérer ces exigences, de rencontrer leurs obligations quant à leur mandat (ex. : suivi après la mise en marché). Au lieu de lacunes, il faut plutôt conclure à un manque de rigueur dans l'application des mesures et des pratiques associées aux processus de réglementation. Par exemple, l'évaluation clinique préalable à une mise en marché souffre d'un examen souvent réalisé trop rapidement, fondé sur des données cliniques parfois incomplètes; et les mesures de suivi après

autorisation de mise en marché sont souvent négligées (ex. : exiger des manufacturiers des études après mise en marché). Par contre, nous avons pu constater l'importance du rôle des agences d'ÉTS comme partenaires indirectes des agences nationales de réglementation et comme intermédiaires majeures auprès des décideurs publics. Agences de réglementation et agences d'ÉTS sont des acteurs de premier plan pour l'admissibilité des produits de santé dans les systèmes de santé. Si au strict plan de l'approbation d'un nouveau produit les agences de réglementation ont pour fonction essentielle d'examiner le produit dans un rapport risques-bénéfices, c'est au niveau de l'admissibilité, de l'accessibilité ou des restrictions à l'accessibilité du produit dans les systèmes de santé que les efforts des agences d'ÉTS sont concentrés. En principe, ces agences ne doivent pas limiter leur mandat à l'examen d'un rapport coûts-bénéfices, mais aussi définir et expliquer les différentes conséquences socio-éthiques associées à l'usage et la diffusion élargie d'un produit de santé. Malheureusement, faute de temps peut-être, et aussi parce qu'il semble qu'on ne soit pas encore parvenu à se doter d'une méthodologie qui fasse consensus, l'examen des aspects socio-éthiques est souvent réalisé sommairement au profit d'un rapport coûts-bénéfices.

Enfin, parce que les DM à risque élevé sont des produits dont l'utilisation peut être porteuse de risques non négligeables (à moyen ou long terme) pour les patients qui y ont recours, nous faisons appel aux arguments qui sont propres au principe de précaution pour inciter les autorités publiques à exercer une plus grande vigilance dans le suivi des pratiques cliniques comportant l'usage d'un DM à risque élevé. Nous ne revendiquons pas le principe de précaution comme un dogme ou une norme juridique absolue; mais il se pose comme une mesure essentielle en matière de gestion des risques parce qu'il participe au développement de nouveaux savoirs scientifiques pour expliquer ces risques et proposer des solutions pour les gérer, voire les éliminer. Nous espérons donc que notre projet suscitera l'intérêt d'autres chercheurs pour des projets touchant 1) le domaine de la réglementation des technologies de santé, particulièrement les DM à risque élevé, 2) les pratiques des agences d'ÉTS dans l'évaluation de ces DM.

BIBLIOGRAPHIE

Abelson J, Gauvin FP, Martin E. 2011. Mettre en Pratique la Théorie de la Délibération Publique : Études de Cas du Secteur de la Santé en Ontario et au Québec. *Télescope*. 17(1): 135-155

Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de Santé. 2006. *Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la Santé au Canada*. 3^e édition, Ottawa

Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de Santé. 2014. À Propos du Programme Commun d'Évaluation des Médicaments (PCEM). Accessible à : <http://www.cadth.ca/fr/products/cdr/cdr-overview>

Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. 2002. Rapport d'étape : Évaluation de la Stimulation Cérébrale Profonde dans la Maladie de Parkinson Idiopathique. Service d'évaluation des technologies. Accessible à: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/parkinson2synth.pdf>

Agrawal S, Brennan N, Budetti. 2013. The Sunshine Act – Effects on Physicians. *The New England Journal of Medicine*. 368(22): 2054-2057

Alpert S. 2007. Canadian Medical Device Regulations: Ready for Prime Time? *Canadian Journal of Law and Technology*. 6(2): 109-117

AMSA. 2014. *AMSA Scorecard 2014*. Executive Summary. Accessible à: <http://www.amsascorecard.org/executive-summary>

Antal J. 2007. Medical and Ethical Considerations of Sham Operation. *Magyar Sebészet*. 60(5): 233-238

Association Médicale Mondiale. 2013. *Déclaration d'Helsinki: Principes Éthiques Applicables à la Recherche Médicale Impliquant des Êtres Humains*. Accessible à : [http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=\[page\]/\[toPage\]](http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=[page]/[toPage])

Australia Medical Advisory Services Committee. 2001. *Deep Brain Stimulation for the Treatment of Parkinson's Disease : an Assessment Reports*. MSAC Application 1031. Canberra. Accessible à: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1E0803AD53E44E39CA2575AD0082FD91/\\$File/1031%20-%20Deep%20brain%20stimulation%20for%20the%20symptoms%20of%20Parkinson's%20disease%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1E0803AD53E44E39CA2575AD0082FD91/$File/1031%20-%20Deep%20brain%20stimulation%20for%20the%20symptoms%20of%20Parkinson's%20disease%20Report.pdf)

Australia Medical Advisory Services Committee. 2006. *Deep Brain Stimulation for the Treatment of Parkinson's Disease: an Assessment Report*. MSAC Application 1092. Canberra.

Accessible à :

[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/2CDBC3816FDE8D20CA2575AD0082FD8E/\\$File/1092%20-%20Deep%20brain%20stimulation%20for%20the%20symptoms%20of%20Parkinson%E2%80%99s%20disease%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/2CDBC3816FDE8D20CA2575AD0082FD8E/$File/1092%20-%20Deep%20brain%20stimulation%20for%20the%20symptoms%20of%20Parkinson%E2%80%99s%20disease%20Report.pdf)

Australia Medical Advisory Services Committee. 2008. Deep Brain Stimulation for Dystonia and Essential Tremor. MSAC Application 1109. Assessment Report. Accessible à :
[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/115CC907F00447B3CA2575AD0082FD6C/\\$File/App1109%20-%20FINAL%20report%20sent%20to%20MSAC.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/115CC907F00447B3CA2575AD0082FD6C/$File/App1109%20-%20FINAL%20report%20sent%20to%20MSAC.pdf)

Australia Therapeutic Goods Administration. 2010. *Reforms in the Medical Devices Regulatory Framework: Discussion Paper*. Accessible à :
<http://www.tga.gov.au/pdf/consult/consult-devices-reforms-101130.pdf>

Autti-Rämo I, Mäkelä M. 2007. Ethical Evaluation in Health Technology Assessment Reports: an Eclectic Approach. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 23(1): 1-8

Baerlocher MO, Millward SF, Cardella JF. 2009. Conflict of Interest in the Development of New Interventional Medical Devices. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 20: 309-313

Balka E, Doyle-Waters M, Lecznarowicz D, FitzGerald JM. 2007. Technology, Governance and Patient Safety: Systems Issues in Technology and Patient Safety. *International Journal of Medical Informatics*. 76SL: S35-S47

Battista RN, Lane JM, Lehoux P, Régnier G. 1999. Évaluation des technologies de la santé et la régulation des dispositifs médicaux et procédures au Québec, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 15: 593-601

BBC News Health. 10 décembre 2013. Q&A: PIP Breast Implants Health Scare. Accessible à :
<http://www.bbc.com/news/health-16391522>

Beauchamp TL, Childress JF. 1979. *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford Univ. Press, New York

Beauchamp TL, Childress JF. 1994. *Principles of Biomedical Ethics*. 4e édition, Oxford Univ. Press. New York.

Bell E, Mathieu G, Racine E. 2009. Preparing the Ethical Future of Deep Brain Stimulation. *Surgical Neurology*. 72(6): 577-586

Belmont Report. 1979. *Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*. The National Commission for the Protection of Human Subjects of

Biomedical and Behavioral Research. US Department of Health and Human Services.
Accessible à: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html>

Berkrot B. 2013. Heart Device Approval Delays Leave US Doctors Frustrated. Reuters (US).
Accessible à: <http://www.reuters.com/article/2013/05/28/us-usa-health-devices-idUSBRE94R05F20130528>

Bero LA. 2013. Why the Cochrane Risk of Bias Tool Should Include Funding Source as a Standard Item. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Dec 20; 12:ED000075

Blake K. 2013. Postmarket Surveillance of Medical Devices: Current Capabilities and Future Opportunities. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 36: 119-127

Blancquaert I, Cleret de Langavant G, Bouchard L. 2002. L'évaluation des technologies de la santé à l'ère de la génomique. Le défi de la complexité. *Ruptures. Revue Transdisciplinaire en Santé*. 9(1): 22-38

Bombard Y, Abelson J, Simeonov D, Gauvin FP. 2011. Eliciting Ethical and Social Values in Health Technology Assessment: A Participatory Approach. *Social Science & Medicine*. 73(1): 135-144

Boston Consulting Group. 2012. Regulation and Access to Innovative Medical Technologies. A Comparison of the FDA and the EU Approval Processes and their Impact on Patients and Industry. Accessible à:
http://eucomed.org/uploads/ModuleXtender/Newsroom/97/2012_bcg_report_regulation_and_access_to_innovative_medical_technologies.pdf

Boudard A, Martelli N, Prognon P, Pineau J. 2013. Clinical Studies of Innovative Medical Devices: What Level of Evidence for Hospital-Based Health Technology Assessment? *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 19(4): 697-702

Bridges JF, Jones C. 2007. Patient-Based Health Technology Assessment: a Vision of the Future. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 23(1): 30-35

Bryant M. 2011. Medtronic Fined \$23.5 Million for Illegal Physicians Kickbacks. *The Legal Examiner*. 27 Déc. 2011. Accessible à: <http://minneapolis.legalexaminer.com/medical-malpractice/medtronic-fined-235-million-for-illegal-physicians-kickbacks/>

Burdick AP, Fernandez HH, Okun MS, Chi YY, Jacobson C, Foote KD. 2010. Relationship Between Higher Rates of Adverse Events in Deep Brain Stimulation Using Standardized Prospective Recording and Patient Outcomes. *Neurosurgical Focus*. 29(2): E4
doi:10.3171/2010.4.FOCUS10100

Burls A, Caron L, Cleret de Langavant G, Dondorp W, Harstall C, Pathak-Sen E, Hofmann B. 2011. Tackling Ethical Issues in Health Technology Assessment: A Proposed Framework. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 27(3): 230-237

Burton TM. 2010. *Lawsuit Hits Marketing by Medtronic*. The Wall Street Journal. Feb. 24, 2010. Accessible à:
<http://online.wsj.com/article/SB10001424052748704188104575083142135119302.html>

Byrick RJ. 1996. Technology Assessment: a Canadian Perspective. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 43(supp 1): R108-R115

Cafaggi M. 2004. Le Rôle des Acteurs Privés dans les Processus de Régulation: Participation, Autorégulation et Régulation Privée. *E.N.A/Revue Française d'administration publique*. 1(109): 23-35

Callahan D. 2003. Principlism and Communitarianism. *Journal of Medical Ethics*. 29: 287-291

Callahan D. 2009. *Taming the Beloved Beast: How Medical Technology Costs are Destroying our Health Care System*. Princeton University Press, NJ.

Campbell G. 2007. Statistics in the World of Medical Devices: The Contrast with Pharmaceuticals. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. 18(1): 4-19

Centers for Medicare and Medicaid Services. 2007. *Decision Memo for Vagus Nerve Stimulation for Treatment of Resistant Depression*. TRD (CAG-00313R). Accessible à:
[http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=195&NcaName=Vagus+Nerve+Stimulation+for+Treatment+of+Resistant+Depression+\(TRD\)&NCDId=230&ncdver=2&IsPopup=y&bc=AAAAAAAAACAAAA%3D%3D&](http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=195&NcaName=Vagus+Nerve+Stimulation+for+Treatment+of+Resistant+Depression+(TRD)&NCDId=230&ncdver=2&IsPopup=y&bc=AAAAAAAAACAAAA%3D%3D&)

Chambers A, Bowen JM. 2013. *Electrical Stimulation for Drug-Resistant Epilepsy: an Evidence-Based Analysis*. Assessment Series. 13(18): 1–37. Accessible à:
<http://www.hqontario.ca/en/documents/eds/2013/full-report-neurostim-epilepsy.pdf>

Chatterji AK, Fabrizio KR, Mitchell W, Schulman KA. 2008. Physician-Industry Cooperation in the Medical Device Industry. *Health Affairs*. 27(6): 1532-1543

Cheng M. 2003. *Medical Device Regulations: Global Overview and Guiding Principles*. Organisation Mondiale de la Santé. Accessible à:
http://www.who.int/medical_devices/publications/en/MD_Regulations.pdf

Cheng M. 2007. *An Overview of Medical Device Policy and Regulation*. HNP Brief #8. Organisation Mondiale de la Santé. Accessible à:
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16737e/s16737e.pdf>

Childress JF, Faden RR, Gaare RD, Gostin LO, Kahn J, Bonnie RJ, Kass NE, Mastroianni AC, Moreno JD, Nieburg P. 2002. Public Health Ethics: Mapping the Terrain. *Journal of Law, Medicine & Ethics*. 30: 169-177

Chimonas S, Frosch Z, Rothman DJ. 2011. From Disclosure to Transparency. The Use of Company Payment Data. *Archives of Internal Medicine*. 171(1): 81-86

Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell S, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrof AV, Harrigan MR, Chiu D, Knucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL, Torbey MT, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft JH. 2011. Stenting Versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis. *The New England Journal of Medicine*. 365(11): 993-1003

Citron P. 2012. Ethics Considerations for Medical Device R&D. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 55: 307-315

Clark PA. 2002. Placebo Surgery for Parkinson's Disease: Do the Benefits Outweigh the Risks? *Journal of Law, Medicine & Ethics*. 30: 58-68

Cohen D. 2011. Out of Joint. *BMJ*. 342: 1116-1122.

Cohen D, Billingsley M. 2011. Europeans are Left to their Own Devices. *BMJ*. 342: 1124-1127

Cohen D. 2013. DePuy Knew About Hip Implant's High Failure Rate Three Years Before It Was Recalled. *BMJ*. 346: 1626 doi: 10.1136/bmj.f626

Collier R. 2013. Canada Lags US on Transparency of Industry-Doctor Relationships. *CMAJ*. 185(6): E245-E246

Commission de l'Éthique, de la Science et de la Technologie. 2008. *Viser un Juste Équilibre : un Regard Éthique sur les Nouvelles Technologies de Surveillance et de Contrôle à des Fins de Sécurité*. Accessible à : <http://www.ethique.gouv.qc.ca/fr/assets/documents/NTSC/Avis-NTSC-FR.pdf>

Commission de l'Éthique, de la Science et de la Technologie. 2009. *Médicaments Psychotropes et usages élargis : un Regard Éthique*. Accessible à : <http://www.ethique.gouv.qc.ca/fr/assets/documents/Medicaments-psycho/avisFR.pdf>

Commission de l'Éthique, de la Science et de la Technologie. 2009. *Éthique et Procréation Assistée : des Orientations pour le Don de Gamètes et d'Embryons, la Gestation pour Autrui et le Diagnostic Préimplantatoire*. Accessible à : <http://www.ethique.gouv.qc.ca/fr/assets/documents/PA/PA-avis-et-errata-FR.pdf>

Commission Européenne. 2012. *Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on Medical Devices, and Amending Directive 2001/83/EC, Regulation EC No. 178/2002, and Regulation EC No. 1223/2009*. Accessible à : http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/revision_docs/proposal_2012_542_en.pdf

Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Instituts de recherche en santé du Canada. Décembre 2010. *Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains*. Accessible à : http://www.ger.ethique.gc.ca/pdf/fra/eptc2/EPTC_2_FINALE_Web.pdf

Contandriopoulos AP. 2008. La gouvernance dans le domaine de la santé: une régulation orientée vers la performance. *Santé Publique*. 20(2): 191-198

Costa M. 2012. Reforming the Regulation of Orthopaedic Devices in the UK. *BMJ*. 2012;345:e7374 doi:10.1136/bmj.e7374

Coyte PC, Holmes D. 2007. Health Care Technology Adoption and Diffusion in a Social Context. *Policy Politics Nursing Practice*. 8(1): 47-54

Dakin P. 2012. *Metal Hip Replacements Under Scrutiny After New Recall: Problems With Metal-on-Metal Devices on the Rise in Canada, doctor says*. CBC News. June 13, 2012. Accessible à : <http://www.cbc.ca/news/health/story/2012/06/13/metal-hip-replacements-recall.html>

Daniels N, Sabin J. 1997. Limits to Health Care: Fair Procedures, Democratic Deliberation, and the Legitimacy Problem for Insurers. *Philosophy & Public Affairs*. 26(4): 303-350

Danner M, Hummel JM, Volz F, van Manen JG, Wiegard B, Dintsios CM, Bastian H, Gerber A, Ijzerman MJ. 2011. Integrating Patients' Views into Health Technology Assessment: Analytic Hierarchy Process (AHP) as a Method to Elicit Patient Preferences. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 27(4): 369-375

DeJean D, Giacomini M, Schwartz L, Miller FA. 2009. Ethics in Canadian Health Technology Assessment: A Descriptive Review. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 25(4): 463-469

Dekkers W, Boer G. 2001. Sham Neurosurgery in Patients with Parkinson's Disease: Is It Morally Acceptable? *Journal of Medical Ethics*. 27(3): 151-156

Dhruva SS, Bero LA, Redberg RF. 2009. Strength of Study Evidence Examined by the FDA in Premarket Approval of Cardiovascular Devices. *JAMA*. 302(24): 2679-2685

Dhruva SS, Redberg RF. 2012. Evaluating Sex Differences in Medical Device Clinical Trials. *JAMA*. 307(11): 1145-1146

Dhruva SS, Redberg RF. 2012. Medical Device Regulation : Time to Improve Performance. *PLoS Medicine*. 9(7): e1001277 doi :10.1371/journal.pmed.1001277

Dhruva SS, Redberg RF. 2013. FDA Regulation of Cardiovascular Devices and Opportunities for Improvement. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 36(2): 99-105

Dion-Labrie M, Doucet H. 2011. Médecine Narrative et Éthique Narrative en Amérique du Nord : Perspective Historique et Critique. À la Recherche d'une Médecine Humaniste. *Éthique et Santé*. 8: 63-68

Donovan A, Kaplan AV. 2012. Navigating Conflicts of Interest for the Medical Device Entrepreneur. *Progress in Cardiovascular Disease*. 55(3): 316-320

Doron CO. 2009. Le Principe de Précaution: de l'Environnement à la Santé, dans *La Santé face au Principe de Précaution*, sous la direction de Dominique Lecourt, Cahiers du Centre Georges Canguilhem, Coll. Science, Histoire & Société, PUF, p. 3-40

Doshi P, Jefferson T, Del Mar C. 2012. The Imperative to Share Clinical Study Reports: Recommendations from the Tamiflu Experience. *PLoS Medicine*. 9(4): e1001201
doi:10.1371/journal.pmed./1001201

Droste S, Gerhardus A, Kollek R. Non daté. *Methods for the Assessment of Ethical Aspects and Moral Concepts in Society in Short HTA Reports – an International Survey*. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. HTA Report, vol. 9

Droste S, Gerhardus A. 2003. Ethical Aspects of Short Health Technology Assessments – A Systematic Review. *Zeitschrift Für Ärztliche Fortbildung Und Qualitätssicherung*. 97(10): 722-715

Drummond M, Tarricone R, Torbica A. 2013. Assessing the Added Value of Health Technologies: Reconciling Different Perspectives. *Value in Health*. 16: S7-S13

Dubljević V, Saigle V, Racine E. 2014. The Rising Tide of tDCS in the Media and Academic Literature. *Neuron*. 82(4): 731-736

Durand G. 2005. *Introduction Générale à la Bioéthique. Histoire, Concepts et Outils*. Éd. Fides

Elliott DB. 2013. Industry-Funded Research Bias and Conflicts of Interest. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 33(1): 1-2

Emergo Group Inc. 2013. The Medical Device Regulatory Approval Process (United States). Accessible à: <http://www.emergogroup.com/resources/regulatory-process-charts>

Emergo Group Inc. 2014. The Medical Device Regulatory Approval Process (Canada). Accessible à: <http://www.emergogroup.com/resources/regulatory-process-charts>

Facey K, Boivin A, Gracia J, Hansen HP, Lo Scalzo A, Mossman J, Single A. 2010. Patients' Perspectives in Health Technology Assessment: a Route to Robust Evidence and Fair Deliberation. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 26(3): 334-340

Fansi A, Lobè C. 2013. *Utilisation des neurostimulateurs médullaires dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse: efficacité, innocuité, indications cliniques, modalités organisationnelles et coûts*. Hua P et Larouche, collaborateurs. Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux. ETMIS 9(3). Accessible à:

https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS_Neurostimulateurs_douleur_chronique_noncancereuse.pdf

Farrell AM, Devaney S, Hervey TK, Murphy T. 2013. Regulatory 'Desirables' for New Health Technologies. *Medical Law Review*. 21: 1-10

Faulkner A. 2009. *Medical Technology into Healthcare and Society: A Sociology of Devices, Innovation and Governance*. Webster A and Wyatt S. Ed. Health, Technology and Society Series. Palgrave Macmillan, New York

Feldman MD, Petersen AJ, Karliner LS, Tice JA. 2007. Who is Responsible for Evaluating the Safety and Effectiveness of Medical Devices? The Role of Independent Technology Assessment. *Journal of General Internal Medicine*. 23(supp 1): 57-63

Fery-Lemonnier E. 2002. L'Évaluation des Technologies Médicales. *ADSP (Actualité et Dossier en Santé Publique)*. 39 : 28-33

Finlay JF, Henderson B, Menon D. 1994. Medical Device Regulation in Canada: Direction for Change. *Health Policy*. 28: 185-195

Food and Drug Administration (FDA). Non daté. *Medical Device Recall Report. FY2003 to FY2012*. Centre for Devices and Radiological Health. Accessible à: <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHTransparency/UCM388442.pdf>

Food and Drug Administration (FDA). 1976. *Medical Device Amendments Act*. Public Law 94-295 (94th Congress). Accessible à: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/STATUTE-90/pdf/STATUTE-90-Pg539.pdf>

Food and Drug Administration (FDA). 1997. *Overview of FDA Modernization Act of 1997, Medical Device Provisions*. Accessible à: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm094526.htm>

Food and Drug Administration (FDA). 2012. *Strengthening our National System for Medical Device Postmarket Surveillance*. Center for Devices and Radiological Health. Accessible à: <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDRH/CDRHReports/UCM301924.pdf>

Food and Drug Administration (FDA). 2013. Argus II Retinal Prosthesis System. Accessible à:

<http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/deviceapprovalsandclearances/recently-approveddevices/ucm343162.htm>

Food and Drug Administration (FDA). 2014. Letter of Acceptance de Christy L. Foreman (28 mai 2014). Accessible à: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100045a.pdf

Freeman TB, Vawter DE, Leaverton PE, Godbold JH, Hauser RA, Goetz CG, Olanow CW. 1999. Use of Placebo Surgery in Controlled Trials of a Cellular-Based Therapy for Parkinson's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 341(13): 988-992

Gagnon MP, Desmartis M, Lepage-Savary D, Gagnon J, St-Pierre M, Rhainds M, Lemieux R, Gauvin FP, Pollender H, Légaré F. 2011. Introducing Patients' and the Public's Perspectives to Health Technology Assessment : a Systematic Review of International Experiences. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 27(1): 31-42

Gallo P. 2004. Integrating Ethical Enquiry and Health Technology Assessment: Limits and Opportunities for Efficiency and Equity. *Poiesis & Praxis*. 2: 103-117

Garattini L, van de Vooren K, Curto A. 2012. Regional HTA in Italy : Promising or Confusing? *Health Policy*. 108: 203-206

Gauvin FP, Abelson J, Giacomini M, Eyes J, Lavis JN. 2010. "It All Depends": Conceptualizing Public Involvement in the Context of Health Technology Assessment Agencies. *Social Science and Medicine*. 70(10): 1518-1526

Gelijns AC, Ascheim DD, Parides MK, Kent KG, Moskowitz AJ. 2009. Randomized Trials in Surgery. *Surgery*. 145(6): 581-587

Giacomini M, Kenny N, DeJean D. 2009. Ethics Frameworks in Canadian Health Policies: Foundation, Scaffolding, or Window Dressing? *Health Policy*. 89(1): 58-71

Global Harmonization Task Force (GHTF). 2007. *Summary Technical Documentation for Demonstrating Conformity to the Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices (STED)*. Accessible à: <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/archived/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-n011r20-essential-principles-safety-performance-medical-devices-sted.doc>

Global Harmonization Task Force (GHTF). 2012. *Principles of Medical Devices Classification*. Accessible à: <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-n77-2012-principles-medical-devices-classification-121102.pdf>

Global Harmonization Task Force (GHTF). 2012. *Definition of the Terms 'Medical Device' and 'In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Device'*. GHTF/SG1/N071:2012. Accessible à: <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-n071-2012-definition-of-terms-120516.docx>

- Godlee F. 2012. Clinical Trial Data for All Drugs in Current Use. – Must be Made Available for Independent Scrutiny. *BMJ*. 345:e7304
- Gross D, Alhusen J, Jennings BM. 2012. Authorship Ethics With the Dissertation Manuscript Option. *Research in Nursing & Health*. 35: 43
- Grünwald A. 2000. Against Over-Estimating the Role of Ethics in Technology Assessment, *Science and Engineering Ethics*. 6(2): 181-196
- Habibi R, Lexchin J. 2014. Quality and Quantity of Information in Summary Basis of Decision Documents Issued by Health Canada. *PLoS ONE*. 9(3):e92038
doi:10.1371/journal.pone.0092038
- Haute Autorité de Santé (HAS). 2013. *L'Évaluation des aspects éthiques à la HAS. Guide Méthodologique*. Accessible à : http://basedaj.aphp.fr/daj/public/index/display/id_fiche/11198
- Heitman E. 1998. Ethical Issues in Technology Assessment: Conceptual Categories and Procedural Considerations, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 14(3): 544-566
- Herder M. 2012. Unlocking Health Canada's cache of trade secrets: Mandatory Disclosure of Clinical Trial Results. *CMAJ*. 184(2): 194-199
- Hill TP. 2012. Conducting Phase IV Clinical Studies : a Moral Imperative? *eCancer* 6:276
doi: 10.3332/ecancer:2012.276
- Hofmann B. 2005. Toward a Procedure for Integrating Moral Issues in Health Technology Assessment. *International Journal of Health Technology Assessment*. 21(3): 312-318
- Hofmann B. 2008. Why Ethics Should be Part of Health Technology Assessment. *International Journal of Technology Assessment Health Care*. 24(4): 423-429
- Holland S. 2007. *Public Health Ethics*. Polity Press, Cambridge (UK)
- Horng S, Miller FG. 2007. Placebo-Controlled Procedural Trials for Neurological Conditions, *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 4: 531-536
- Hulstaert F, Neyt M, Vionck I, Stordeur S, Huic M, Sauerland S, Kuijpers MR, Abrishami P, Vondeling H, van Branbandt H. 2011. *Évaluation Clinique des Dispositifs Médicaux à Haut risque avant leur Mise sur le Marché*. KCE Reports 158B, Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Bruxelles
- Husereau D, Boucher M, Noorani H. 2010. Priority Setting for Health Technology Assessment at CADTH. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 26(3): 341-347

Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS). 2014. À propos de l'Institut : Mission. Accessible à : <http://www.inesss.qc.ca/a-propos/a-propos-de-linstitut.html>

Institut National de Santé Publique du Québec. 2003. *Cadre de Référence en Gestion des Risques pour la Santé dans le Réseau Québécois de la Santé Publique*. Accessible à : <http://www.inspeq.qc.ca>

Institute of Medicine. 2009. *Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice*. Bernard Lo et Marilyn J. Field (eds). National Academies Press, Washington (DC)

Institute of Medicine. 2011. *Medical Devices and the Public's Health: The FDA 510(k) Clearance Process at 35 years*. National Academy of Sciences. Washington

International Committee of Medical Journal Editors. 2013. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Accessible à : <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>

Jastremski M, Jastremski C, Shepherd M, Friedman V, Poremka D, Smith R, Gonzales E, Swedlow D, Belzberg H, Crass R et al. 1995. A Model for Technology Assessment as Applied to Closed Loop Infusion Systems. Technology Assessment Task Force of the Society of Critical Care Medicine. *Critical Care Medicine*. 23(10): 1745-1755

Johnson JA. 2012. *FDA Regulation of Medical Devices*. CRS Report for Congress, R42130, Accessible à : <http://www.fas.org/sgp/crs/misc/R42130.pdf>

Johnson P. 2012. *PIP Breast Implants: Cosmetic Surgery Industry Review in Wake of Scandal*. BBC News Wales. Dec. 31, 2012. Accessible à : <http://www.bbc.co.uk/news/uk-eales-20873975>

Jones CW, Handler L, Crowell KE, Keil LG, Weaver MA, Platts-Mills TF. 2013. Non-Publication of Large Randomized Clinical Trials: Cross Sectional Analysis. *BMJ*. 347:f6104 doi:10.1136/bmj.f6104

Justice Canada. 2014. *Loi sur les Aliments et Drogues* (L.R.C. (1985), ch. F-27). Accessible à : <http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/F-27.pdf>

Kesselheim AS, Mello MM. 2007. Confidentiality Laws and Secrecy in Medical Research: Improving Public Access to Data on Drug Safety. *Health Affairs*. 26(2):483-491

Kim SY, Frank S, Holloway R, Zimmerman C, Wilson R, Kiebertz K. 2005. Science and Ethics of Sham Surgery: A Survey of Parkinson Disease Clinical Researchers. *Archives of Neurology*. 62: 1357-1360

Kirkpatrick JN, Kadakia MB, Vargas A. 2012. Management of Conflicts of Interest in Cardiovascular Medicine. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 55(3): 258-265

Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G. 2006. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation : Summary and Meta-Analysis of Outcomes. *Movement Disorders*. 21(suppl 14): S290-S304

Kramer DB, Mallis E, Zuickerman BD, Zimmerman BA, Maisel WH. 2010. Premarket Clinical Evaluation of Novel Cardiovascular Devices: Quality Analysis of Premarket Clinical Studies Submitted to the Food and Drug Administration 2000-2007. *American Journal of Therapeutics*. 17: 2-7

Kramer DB, Xu S, Kesselheim AS. 2012. Regulation of Medical Devices in the United States and European Union. *The New England Journal of Medicine*. 366(9): 848-855

Kreis J, Panteli D, Busse R. 2014. How Health Technology Assessment Agencies Address the Issue of Unpublished Data. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 30(1): 34-43

Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, Wisner W, Wolters A, Müller JU, Deuschl G, Pinsker MO, Skogseid IM, Roeste GK, Vollmer-Haase J, Brenttrup A, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhah G, Vesper J, Naumann M, Volkmann J. 2006. Pallidal Deep-Brain Stimulation in Primary Generalized or Segmental Dystonia. *New England Journal of Medicine*. 355(19): 1978-1990

Lalonde M. 1974. *Nouvelle Perspective de la Santé des Canadiens*, Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Gouvernement du Canada, Accessible à: <http://www.phac-aspc.gc.ca/ph-sp/pdf/perspect-fra.pdf>

Lampe K, Mäkelä M. 2009. The HTA Core Model: a Novel Method for Producing and Reporting Health Technology Assessments for Medical and Surgical Interventions. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 25(suppl 2): 9-20

LaViolette PA. 2007. Medical devices and conflict of interest: unique issues and an industry code to address them. *Cleveland Clinical Journal of Medicine*. 74(Suppl 2): S26-28

Lehoux P, Tailliez S, Denis JL, Hivon M. 2004. Redefining Health Technology Assessment in Canada: Diversification of Products and Contextualization of Findings, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 20(3): 325-336

Lehoux P, Williams-Jones B. 2007. Mapping the Integration of Social and Ethical Issues in Health Technology Assessment, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 23(1): 9-16

Lemieux V. 2002. *L'étude des politiques publiques*, 2^e éd., Presses de l'Université Laval, Québec

Lenzer J, Brownlee S. 2010. Why the FDA Can't Protect the Public. *BMJ* 2010;341:c4753 doi:1136/bmj.c4753

Lexchin J. 2012. Sponsorship Bias in Clinical Research. *International Journal of Risk and Safety in Medicine*. 24(4): 233-242

Li H, Yue LQ. 2008. Statistical and Regulatory Issues in Nonrandomized Medical Device Clinical Studies. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. 18: 20-30

Lühmann D, Raspe. 2006. Ethical Analysis in Pragmatic Health Technology Assessment – Asking for the Impossible? *Conférence on the Global Health Economy*, Salzau Castle, Germany. Accessible à: http://www.ifw-kiel.de/ifw_portal/konfer/esf-ifw/newtech06/luehmann.pdf

Massé R, Collaboration Jocelyne St-Arnaud. 2003. *Éthique et Santé Publique: Enjeux, Valeurs et Normativité*. Presses de l'Université Laval, Québec

Mathieu G. 2010. *Assessing Ethical Issues Within Health Technology Assessment (HTA) Practices: The Case of Deep Brain Stimulation (DBS)*. Présentation dans le cadre du symposium annuel de l'ACMTS (Halifax, avril 2010). Accessible à: http://www.cadth.ca/media/symp-2010/presentations/20100428-103745_cs13_-_g_mathieu_-_assessing_ethical_issues.pdf

Mathieu G, Williams-Jones B. 2012. *Beyond Cost Effectiveness: Integrating Ethics to Benefit HTA of High-Risk Medical Devices*. Présentation dans le cadre du symposium annuel de l'ACMTS (Ottawa, avril 2012). Accessible à: <http://www.cadth.ca/media/2012-sym/speak-presents/Concurrent%20Session%20B/B2%20-%20Mathieu.pdf>

Mathieu G, Smith E, Potvin MJ, Williams-Jones B. 2012. Conflict of Interest Policies at Canadian Universities and Medical Schools: Some Lessons from the AMSA PharmFree Scorecard. *Bioéthique Online*. Accessible à: <http://bioethiqueonline.ca/docs/1/13.pdf>

McCarthy J. 2003. Principlism or Narrative Ethics: Must We Choose Between Them? *Medical Humanities*.29: 65-71

McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüler YB, Kölsch H, Kaiser T. 2010. Reporting Bias in Medical Research – A Narrative Review. *Trials*. 11:37 doi:10.1186/1745-6215-11-37

McGee RG, Webster AC, Rogerson TE, Craig JC. 2012. Medical Device Regulation in Australia: Safe and Effective? *Medical Journal of Australia*. 196(4): 256-260

Menon D, Stafinski T. 2009. Health Technology Assessment in Canada: 20 Years Strong? *Value in Health*. 12(suppl 2): S14-S19

Miller FG. 2004. Sham Surgery: An Ethical Analysis. *Science and Engineering Ethics*. 10(1): 157-166

Minter RM, Angelos P, Coimbra R, Dale P, deVera ME, Hardacre J, Hawkins W, Kirkwood K, Matthews JB, McLoughlin J, Peralta E, Schmidt M, Zhou W, Schwarze ML. 2011. Ethical Management of Conflict of Interest: Proposed Standards for Academic Surgical Societies. *Journal of the American College of Surgeons*. 213(5): 677-82

Mooney J, Anthony T. 2012. *Medical Miracles: Astonishing Stories of Patients Who Cheated Death or Permanent Disability, and the Physicians Who Saved Their Lives*. Pittsburgh Magazine. May 2012. Accessible à: <http://www.pittsburghmagazine.com/Pittsburgh-Magazine/May-2012/Medical-Miracles/index.php?cparticle=4&siarticle=3>

Müller S, Christen M. 2011. Deep Brain Stimulation in Parkinsonian Patients – Ethical Evaluation of Cognitive, Affective, and Behavioral Sequelae. *AJOB Neuroscience*. 2(1): 3-13

National Institute for Clinical Excellence (NICE). 2003. *NICE Interventional Procedure Guidance no. 19: Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease*. Londres. Accessible à: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11069/30859/30859.pdf>

Nilstun T, Habiba M, Lingman G, Saracci R, Da Frè M, Cuttini M. 2008. Cesarean Delivery on Maternal Request: Can the Ethical Problem Be Solved By the Principlist Approach? *BMC Medical Ethics*. 9:11 doi:10.1186/1472-6939-9-11

Noiville C. 2009. Principe de Précaution et Santé: le Point sur Quinze Années de Jurisprudence, dans *La Santé face au Principe de Précaution*, sous la direction de Dominique Lecourt, Cahiers du Centre Georges Canguilhem, Coll. Science, Histoire & Société, PUF, p. 73-89

Noorani HZ, Husereau DR, Boudreau R, Skidmore B. 2007. Priority Setting for Health Technology Assessments: A Systematic Review of Current Practical Approaches. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 23(3): 310-315

Ontario Medical Advisory Secretariat. 2005. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease and other Movement Disorders: an Evidence-Based Analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2005: 5(2). Accessible à: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_dbs_030105.pdf

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). 2012. *Dispositifs Médicaux: Comment Résoudre l'Inadéquation?*, Rapport final du projet « Dispositifs Médicaux prioritaires ». Genève (Suisse). Accessible sur le site de l'OMS: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789242564044_fre.pdf

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). 2012. *Évaluation des Technologies de la Santé: Dispositifs Médicaux*. Série Technique de l'OMS sur les Dispositifs Médicaux. Genève

(Suisse). Accessible sur le site de l'OMS:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789242501360_fre.pdf

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). 2012. *Développement de Politiques Relatives aux Dispositifs Médicaux*. Série Technique de l'OMS sur les Dispositifs Médicaux. Genève (Suisse). Accessible sur le site de l'OMS:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789242501636_fre.pdf

Palm E, Hansson SO. 2006. The Case for Ethical Technology Assessment (eTA). *Technological Forecasting Social Change*. 73(5): 543-558

Parmar A. 15 mars 2012. Canada approves Medtronic Device to Treat Severe Epilepsy. *MedCity News*. Accessible à: <http://medcitynews.com/2012/03/canada-approves-medtronic-stimulation-device-to-treat-severe-epilepsy/>

Perret B. 2008. L'évaluation des Politiques Publiques. 2^e Éd.. Éd. La Découverte, Collection Repères, Paris

Petermann T, Grünwald R. 2008. Technology Assessment as a Value Sensitive Concept. *Conference on Teaching Ethics and Peace*, Hambourg, Accessible à: <http://www.znf.uni-hamburg.de/presentation18.pdf>

Petrini C, Gainotti S. 2008. A Personalist Approach to Public-Health Ethics. *Bulletin of the World Health Organization*. 86: 624-629

Popp RL, Lorell BH, Stone GW, Laskey W, Smith JJ, Kaplan AV. 2006. An Outline for Public Registration of Clinical Trials Evaluating Medical Devices. *Journal of the American College of Cardiology*. 47: 1518-1521

Prayle A, Hurley MN, Smyth AR. 2012. Compliance with Mandatory Reporting of Clinical Trial Results on ClinicalTrials.gov: Cross Sectional Study. *BMJ*. 344:d7373 doi: 10.1136/bmj.d7373

Rao SV, Califf RM, Kramer JM, Peterson ED, Gross TP, Pepine CJ, Williams DO, Donohoe D, Waksman R, Mehran R, Krucoff MW. 2008. Postmarket Evaluation of Breakthrough Technologies. *American Heart Journal*. 156(2): 201-208

Redberg RF. 2011. Medical Device Recalls: Get It Right the First Time. *Archives of Internal Medicine*. 171(11): 1011-10

Resnik DB, Master Z. 2011. Criteria for Authorship in Bioethics. *The American Journal of Bioethics*. 11(10): 17-21

- Reuzel RPB, van der Wilt GJ, ten Have AMJ, de Vries Robbé PF. 2001. Interactive Technology Assessment and Wide Reflective Equilibrium. *The Journal of Medicine and Philosophy*. 26(3): 245-261
- Roseman M, Milette K, Bero LA, Coyne JC, Lexchin J, Turner EH, Thombs BD. 2011. Reporting of Conflicts of Interest in Meta-Analyses of Trials of Pharmacological Treatments. *JAMA*. 305(10): 1008-1017
- Ross S, Robert M, Harvey MA, Farrell S, Schulz J, Wilkie D, Lovatsis D, Epp A, Easton B, McMillan B, Schachter J, Gupta C, Weijer C. 2008. Ethical Issues Associated With the Introduction of New Surgical Devices, or Just Because We Can, Doesn't Mean We Should. *Journal of Obstetrics & Gynaecology of Canada*. 30(6): 508-513
- Saarni SI, Hofmann B, Lampe K, Lühmann D, Mäkelä M, Velasco-Garrido M, Autti-Rämö I. 2008. Ethical Analysis to Improve Decision-Making on Health Technologies, *Bulletin of World Health Organization*. 86(8): 617-623
- Saarni SI, Braunack-Mayer A, Hofmann B, van der Wilt GJ. 2011. Different Methods for Ethical Analysis in Health Technology Assessment: An Empirical Study. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 27(4): 305-312
- Saint-Arnaud J. 2007. La Démarche Réflexive et Interdisciplinaire en Éthique de la Santé: un Outil d'Intégration des Savoirs et des Pratiques. *Éthique et Santé*. 4(4): 200-206
- Santé Canada. 2012. *Feuille de Route de la Réglementation pour les Produits de Santé et Aliments*. Ottawa. Accessible à : http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/alt_formats/pdf/activit/mod/roadmap-feuillede route-fra.pdf
- Sas G, Boothroyd LJ, Guertin JR, Lambert LJ, Morin JE, Chakor H, Bogaty P. 2012. *Évaluation des Données Probantes sur les Dispositifs d'Assistance ventriculaire gauche HeartMate II® et HeartWare® pour le Traitement de l'Insuffisance Cardiaque Chronique Terminale*. Institut National d'excellence en santé et en services sociaux. 8(15). Accessible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Cardio/ETMIS2012_Vol8_No8.pdf
- Saviola J. 2005, The FDA's Role in Medical Device Clinical Studies of Human Subjects. *Journal of Neural Engineering*. 2(1): S1-S4
- Schuh JCL. 2008. Medical Device Regulations and Testing for Toxicologic Pathologists. *Toxicologic Pathology*. 36: 63-69
- Schüpbach WM, Chastan N, Welter ML, Mallet L, Béhar C, Houeto JL, Maltête D, Mesnage V, Agid Y. 2006. Neurosurgery in Parkinson Disease: A distressed Mind in a Repaired Body? *Neurology*. 66(12): 1811-1816
- SECOR. 2012. CADTH Patient Input Process Review : Findings and Recommendations. Accessible à : http://www.cadth.ca/media/pdf/2012_SECOR_Patient-Input-Review_e.pdf

Sereni D. 2004. Le Professionalisme Médical pour le Nouveau Millénaire: une Charte pour les Praticiens. *Pédagogie Médicale*. 5: 43-45

Shnier A, Lexchin J, Mintzes B, Jutel A, Holloway K. 2013. Too Few, Too Weak: Conflict of Interest Policies at Canadian Medical Schools. *PLoS ONL*. 8(7):e68633
doi:10.1371/journal.pone.0068633

Silverman E. 2013. Everything You Need to Know About the Sunshine Act. *BMJ*. 6;347:f4704. doi: 10.1136/bmj.f4704

Sorenson C, Drummond M, Kristensen FB, Busse R. 2008. *Comment Accroître l'Impact de l'Évaluation des Technologies de santé?* Organisation Mondiale de la Santé, Copenhague. Accessible à : http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/79106/E93674.pdf

Spagnolo AG, Refolo P, Sacchini D, Daloso V. 2011. Health Technology Assessment Processes for Nanotechnologies: the Ethical Domain. *Nanotechnology Development*. 1: e1

Spaziano M, Boothroyd LJ, Guertin JR, Chakor H, Xiao Y, Lambert LJ, Bogaty P. 2012. *Implantation Valvulaire Aortique par Cathéter. Évaluation des données probantes et synthèse des considerations organisationnelles*. Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux. 8(8). Accessible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Cardio/ETMIS2012_Vol8_No8.pdf

Stordeur S, Vinck I, Neyt M, Van Brabant H, Hulstaert F. 2012. Mise sur le Marché Européen des Dispositifs Médicaux Innovants à haut risqué: l'Efficacité Clinique et la Sécurité sont-elles garanties? *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 61: 105-110

Sugarman J, Campbell CS, Citron P, Foote SB, King NMP. 2008. Medical Devices Polity and the Humanities: Examining Implantable Cardiac Devices. In *Altering Nature: vol. II: Religion, Biotechnology and Public Policy*. Lusting BA, Brody BA, McKenny GP, Éd. Springer Science + Business Media B.V.

Thoenig JC. 2010. Politique Publique, in Laurie Boussaguet et al, *Dictionnaire des politiques publiques*, Presses de Sciences PO « Références », 420-427

Université de Montréal. 2012. *Guide de présentation des mémoires et des thèses*. Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales. Accessible à : <http://www.fesp.umontreal.ca/fileadmin/Documents/Cheminement/GuidePresentationMemoiresTheses.pdf>

Vérificateur Général du Canada. 2011. *La Réglementation des Matériels Médicaux – Santé Canada*, ch. 6. Ottawa. Accessible à : http://www.oag-bvg.gc.ca/internet/docs/parl_oag_201106_06_f.pdf

Walker T. 2009. What Principlism Misses. *Journal of Medical Ethics*. 35: 229-231

Wang SW, Jones K. 2013. Bionic Eye Becomes a Reality: Retinal Device to Treat Blindness Gets U.S. Approval. *The Wall Street Journal*. Feb 14, 2013. Accessible à: <http://online.wsj.com/article/SB10001424127887324162304578304372323390606.html>

Whitty JA. 2013. An International Survey of the Public Engagement Practices of Health Technology Assessment Organizations. *Value in Health*. 16: 155-163

Wiener JB. 2004. The Regulation of Technology, and the Technology of Regulation. *Technology in Society*. 26: 483-500

Willmsen C, Beres MJ. 2007. *FDA Bans Import of Unproven Machine*. The Seattle Time. Dec. 7, 2007. Available at: http://seattletimes.com/html/health/2004061364_miracle09m.html

Wise J. 2011. Medical Devices Regulation Needs to be Overhauled, says Cardiologist. *BMJ*. 343 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d6671>

World Health Organization (WHO). 2003. *Medical Device Regulations: Global Overview and Guiding Principles*. Accessible à: http://www.who.int/medical_devices/publications/en/MD_Regulations.pdf

Zarabi-Smith N. 2001. *Quantum Medicine*. Evening Standard Health & Fitness. 6 March 2001. Accessible à: <http://www.heal-thyself.us/articles.html>

Zuckerman DM, Brown P, Nissen SE. 2011. Medical Device Recalls and the FDA Approval Process. *Archives of Internal Medicine*. 171(11): 1006-1011

ANNEXE 1

PRATIQUES RELATIVES AU PROCESSUS DE DEMANDE ET D'ÉMISSION D'UN BREVET POUR LE CANADA

- En déposant une demande de brevet, une description détaillée de l'invention devient disponible pour tous, dans un délai de 12 à 18 mois (pour une demande de brevet international), après le dépôt de la demande. Mais personne ne peut fabriquer, employer ou utiliser une invention à des fins commerciales sans l'autorisation du détenteur (ou des détenteurs) du brevet.
- Un brevet est accordé pour la matérialisation d'une technologie. Il doit s'agir d'une invention originale, i.e., elle doit être la première de ce genre dans le monde (caractère de nouveauté) et qu'elle fonctionne et comporte une certaine utilité (caractère d'utilité). Cependant, on ne peut pas faire breveter, par exemple, de simples principes scientifiques ou conceptions théoriques.
- Un brevet est un document technique et juridique qui comprend les informations suivantes: un abrégé, des dessins (figures, tableaux, graphiques), la description de l'invention, les revendications concernant l'usage ou les usages de l'invention.
- Dans le cas d'une technologie médicale, un brevet donne le droit de fabriquer, mais pas celui de vendre ou d'exploiter cette technologie médicale. Les décisions relatives à la vente et l'exploitation commerciale relèvent d'autres instances publiques.
- Un brevet accordé à un inventeur (ou un groupe d'inventeurs, ou leur organisme de rattachement) un droit exclusif d'exploitation pendant une certaine période de temps. Au Canada, la durée d'un brevet est limitée à 20 ans à compter de la date du dépôt d'une demande au Canada.
- Le brevet canadien protège contre la fabrication et la distribution de l'invention brevetée seulement au Canada. Pour obtenir une protection dans d'autres pays, il faut déposer une demande de brevet dans chaque pays où un inventeur (ou groupe d'inventeurs) compte exploiter une invention. Cependant, il est possible de déposer une demande de brevet international à partir du Canada en vertu du Traité de Coopération en matière de brevets (demande PCT), auquel 130 pays ont accepté de participer. Les avantages de cette coopération portent sur l'uniformisation des formalités à respecter, les rapports de recherche internationale et d'examen préliminaire international et la publication internationale centralisée.
- Quiconque utilise, fabrique ou vend une invention protégée par un brevet sans en être le détenteur, ou sans l'autorisation de ce dernier, contrevient à la protection accordée par le brevet et viole les prescriptions de la Loi canadienne sur les brevets. Le détenteur (ou les détenteurs) d'un brevet peut poursuivre en dommages-intérêts quiconque viole la protection accordée pour son invention au Canada ou dans tout autre pays dans lequel il s'est vu délivrer un brevet.

Source: Office de la Propriété Intellectuelle du Canada. Accessible à :

http://gpp.oiq.qc.ca/modes_de_protection_de_la_propriete_intellectuelle.htm

ANNEXE 2

LISTE DES MOTS-CLEFS RETENUS POUR LES FINS DE LA REVUE DE LITTÉRATURE

Pour ce qui concerne les processus de régulation associés aux DM / MD :

- Regulation / Réglementation
- Guidelines / Lignes directrices
- Ethical Issues / Enjeux éthiques
- Clinical Issues / Enjeux cliniques
- Social Issues / Enjeux sociaux
- Legal Issues / Enjeux légaux
- Safety / Innocuité
- Efficiency / Performance
- Premarket Assessment / Évaluation pour fins de mise en marché
- Post-Market Assessment / Évaluation après mise en marché
- Risk Assessment / Évaluation des risques
- Risk Management / Gestion des risques

Pour ce qui concerne les pratiques d'ÉTS associés aux DM /MD et la question des enjeux socio-éthiques :

- Health Technology Assessment / Évaluation des Technologies de Santé
- Reimbursement / Admissibilité au remboursement
- Costs-Benefits Assessment / Évaluation coûts-bénéfices
- Ethics in Health Technology Assessment / Éthique et Évaluation des Technologies de santé
- Evidence-Based Medicine / Médecine basée sur les preuves
- Méthods / Méthodologies
- Decision-Making / Prise de décision
- Principism / Principisme

Pour ce qui concerne la gestion des risques associés aux DM / MD :

- Health Technologies / Technologies de santé
- Biotechnologies / Biotechnologies
- Risk management / Gestion des risques
- Ethics / Éthique
- Bioethics / Bioéthique
- Post-Market Issues / Enjeux après mise en marché
- Surveillance Practices / Pratiques de surveillance
- Decision-making / Prise de décision
- Principlism / Principisme
- Principe de précaution / Precautionary Principle
- Regulation requirements / Exigences réglementaires

ANNEXE 3

ADRESSES DES SITES OFFICIELS DES PRINCIPAUX ORGANISMES NATIONAUX DE RÉGLEMENTATION

Pour le Canada

Lignes directrices (bonnes pratiques) pour les matériels médicaux Santé Canada: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/index-fra.php>

Règlements sur les instruments médicaux (DORS/98-282) / Santé Canada: <http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/SOR-98-282.pdf>

Loi sur les aliments et drogues (L.R.C. (1985), ch. F-27) / Santé Canada: <http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/F-27.pdf>

Médicaments et produits de santé / Instruments médicaux / Santé Canada: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/index-fra.php>

Direction des Produits Thérapeutiques / Santé Canada: <http://www.hc-sc.gc.ca/ahec-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index-fra.php>

Pour les États-Unis

US Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/default.htm>

Center for Devices and Radiological Health:
<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/default.htm>

Overview of Medical Devices and their Regulatory Pathways:
<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHtransparency/ucm203018.htm>

Premarket Submissions:
<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHtransparency/ucm199907.htm>

Device Approvals and Clearances:
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/default.htm>

Pour l'Australie

Therapeutic Goods Administration: <http://www.tga.gov.au/>

Regulatory Compliance Framework: <http://www.tga.gov.au/about/compliance.htm>

Medical Devices Regulation Basics: <http://www.tga.gov.au/industry/devices-basics.htm>

Standards, Guidelines and Publications: <http://www.tga.gov.au/industry/devices-sgp.htm>

Health Technology Assessment:
Review: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/hta-review>

*Pour l'Union Européenne*³⁵

Commission Européenne / Division Santé publique : http://ec.europa.eu/health/medical-devices/index_fr.htm

Directive 90/385/CEE (dispositif implantables) : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1990:189:0017:0036:FR:PDF>

Directive 93/42/EEC (dispositifs médicaux) : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:EN:PDF>

Législation : http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/index_en.htm

Document interprétatifs : http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/interpretative-documents/index_en.htm

MEDDEVs / Lignes directrices : http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index_en.htm

Pour le Japon

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency :
http://www.pmda.go.jp/english/service/outline_s.html

Regulations and Procedures: <http://www.pmda.go.jp/english/service/regulation.html>

³⁵ Pour l'Union Européenne, les documents accessibles sur certains sites sont en langue anglaise seulement.

ANNEXE 4

OUVRAGES DE RÉFÉRENCES

- Alter N. 2005. *L'Innovation Ordinaire*. 2^e édition. Presses Universitaires de France, Paris
- Ambroselli C. 1998. *L'Éthique Médicale*. 3^e édition, Presses Universitaires de France / Coll. Que Sais-Je? Paris
- Bayer R, Gostin LO, Jennings B, Steinbock B. 2007. *Public Health Ethics. Theory, Policy, and Practice*. Oxford University Press, New York
- Beauchamp TL, Childress JF. 2008. *Principles of Biomedical Ethics*. 6^e édition, Oxford University Press, New York
- Beauchamp TL, Childress JF. 1994. *Principles of Biomedical Ethics*. 4^e édition. Oxford University Press, New York
- Beck U. 1986. *La Société du Risque: Sur la voie d'une autre modernité*. Traduction française (2001). Flammarion, Paris
- Berger PL, Luckmann T. 1966. *The Social Construction of Reality: A Treatise in the Sociology of Knowledge*. Random House, New York
- Bourgeault G. 2004. *Éthiques: Dit et Non-Dit, Contredit, Interdit*. Presses de l'Université du Québec, Montréal
- Cadoré B. 1994. *L'Expérience Bioéthique de la Responsabilité*. Fides, Montréal
- Callahan D. 2009. *Taming the Beloved Beast. How Medical Technology Costs are Destroying our Health Care System*. Princeton University Press, Princeton
- Callon M, Lascoumes P, Barthe Y. 2001. *Agir dans un Monde Incertain*. Seuil, Paris
- Chase VD. 2006. *Shattered Nerves. How Science is Solving Modern Medicine's Most Perplexing Problem*. John Hopkins University Press, Baltimore
- Daniels N. 1995. *Just Health Care*. 6^e édition. Cambridge University Press, Melbourne
- Durand G. 2005. *Introduction Générale à la Bioéthique*. Éd. Fides, Montréal
- Eaton ML, Kennedy DL. 2007. *Innovation in Medical Technology : Ethical Issues and Challenges*. John Hopkins University Press, Baltimore

- Faulkner A. 2009. *Medical Technology Into Healthcare and Society. A Sociology of Devices, Innovation and Governance*. A. Webster & S. Wyatt, éditeurs. Palgrave Macmillan, New York
- Friedman, L.M., Furberg, C.D., Demets, D.L. 2010. *Fundamentals of Clinical Trials*. 4e édition, Springer
- Gazzaniga MS. 2006. *The Ethical Brain. The Science of our Moral Dilemmas*. Harper Collins, Scarborough
- Glannon W. 2007. *Bioethics and the Brain*. Oxford University Press, New York
- Goodman KW. 2003. *Ethics and Evidence-Based Medicine. Fallibility and Responsibility in Clinical Science*. Cambridge University Press, Cambridge (UK)
- Grison D. 2009. *Le Principe de Précaution, Un Principe d'Action*. Éd. L'Harmattan, Paris
- Guibet Lafaye C. 2006. *Justice Sociale et Éthique Individuelle*. Presses de l'Université Laval, Québec
- Holland S. 2007. *Public Health Ethics*. Polity Press, Cambridge (UK)
- Hope T. 2004. *Medical Ethics: A Very Short Introduction*. Oxford University Press, New York
- Hunyadi M. 2004. *Je est un clone, l'éthique à l'épreuve des biotechnologies*, Seuil, Coll. La couleur des idées, Paris
- Institute of Clinical Research. 2007. *The Challenges of Conducting Medical Device Studies*. K. Summerhayes & S. Sivshankar, éditeurs. ICR Publishing / Institute House, Buckinghamshire
- Institute of Medicine. 1991. *The Changing Economics of Medical Technology*. AC Gelijns & EA Halm, éditeurs. National Academy Press, Washington
- Jacobson B, Murray A. 2007. *Medical Devices. Use and Safety*. Churchill Livingstone Publ., Philadelphie
- Jonas H. 1979. *Le Principe Responsabilité. Une Éthique pour la Civilisation Technologique*. Traduction française (1990). Éd. Du Cerf, Paris
- Jonas H. 1992. *Pour une éthique du futur*. Traduction française (1998). Éd. Payot & Rivages, Paris
- Jonas H. 1992. *Évolution et Liberté*. Traduction française (2005). Éd. Payot & Rivages, Paris

- Kemp P. 2004. *Le Discours Bioéthique*. Collaboration : E. Agazzi, A. Fagot-Largeault, MM. Olivetti, P. Ricoeur. Éditions du Cerf, Paris
- Kymlicka W. 2003. *Les Théories de la Justice : une Introduction*. 2^e édition. La Découverte/Coll. Sciences Humaines et Sociales, Paris
- Legault GA, Bernier L, Daniel CE, Fontaine C, Patenaude. *Nanotechnologies et Principe de Précaution. Forces et Limites de l'Appel au Principe*. Collaboration Joanie Lapalme. Presses de l'Université Laval, Québec
- Lehoux P. 2006. *The Problem of Health Technology. Policy Implications for Modern Health Care Systems*. Routledge, New York
- Lemieux V. 2002. *L'étude des politiques publiques*. 2^e édition, Presses de l'Université Laval, Québec
- Mabie MC. 1993. *Bioethics and the New Medical Technology*. Maxwell Macmillan Canada Inc., Don Mills
- Marchand M. 2009. *Éthique et Pratiques Sociales*. Liber, Montréal
- Massé R. 2003. *Éthique et Santé Publique: Enjeux, Valeurs et Normativité*. Collaboration Jocelyne St-Arnaud. Presses de l'Université Laval, Québec
- McGee G. 2003. *Pragmatic Bioethics*. 2^e édition. Massachusetts Institute of Technology Press, Cambridge
- Meny Y, Thoenig JC. 1989. *Politiques Publiques*. Presses Universitaires de France, Paris
- Métayer M. 2002. *La philosophie éthique – Enjeux et Débats actuels*, Éd. Renouveau Pédagogique, Montréal
- Morris J. 2000. *Rethinking Risk and the Precautionary Principle*. Butterworth-Neinemann Ed., Woburn
- National Academy of Engineering / Institute of Medicine. 1988. *New Medical Devices. Invention, Development, and Use*. KB Ekelman, éditeur, National Academy Press, Washington
- Perret B. 2008. *L'Évaluation des Politiques Publiques*. 2^e édition, La Découverte/Coll. Repères, Paris
- Racine E. 2010. *Pragmatic Neuroethics. Improving Treatment and Understanding of the Mind-Brain*. Massachusetts Institute of Technology, Cambridge

- Rameix S. 1996. *Fondements Philosophiques de l'Éthique Médicale*. Ellipse/Coll. Sciences Humaines en Médecine, Paris
- Rawls J. 2003. *Justice as Fairness. A restatement*. 3e édition, E. Kelly, éditeur, President and Fellows of Harvard College, Boston
- Schuller PA. 2007. *Ethics: Finding True North*. AuthorHouse, Bloomington
- Sékpona-Médjago TT. 2010. *Défis Technologiques, Principe de Précaution et Démocratie Technique*. Liber, Montréal
- Sicard D. 2006. *L'Alibi Éthique*. Plon, Paris
- Silvers A, Wasserman D, Mahowald MB, Becker LC. 1999. *Disability, Difference, Discrimination: Perspectives on Justice in Bioethics and Public Policy*. Rowman & Littlefield Publ., New York
- Talan J. 2009. *Deep Brain Stimulation*. Dana Press, Washington
- Tobin JJ, Walsh G. 2008. *Medical Products Regulatory Affairs. Pharmaceuticals, Diagnostics, Medical Devices*. Wiley-VCH, Weinheim
- Vaughn L. 2009. *Bioethics. Principles, Issues, and Cases*. Oxford University Press, New York
- World Health Organization. 2012. *Health Technology Assessment of Medical Devices*. Genève.
- World Health Organization. 2010. *Medical Devices: Managing the Mismatch. An Outcome of the Priority Medical Devices Project*. Genève
- World Health Organization. 2003. *Medical Device Regulations. Global Overview and Guiding Principle*. Genève
- (---). 2009. *La Santé face au Principe de Précaution*. Dir. D. Lecourt. Cahiers du Centre Georges Canguilhem, Presses Universitaires de France, Paris.
- (---). 2008. *The Inner History of Devices*. S. Turkle, éditeur. Massachusetts Institute of Technology, Cambridge
- (---). 2007. *Nanotechnologies, Ethics and Politics*. H. Ten Have, éditeur. Unesco Publishing / Ethics Series, Paris
- (---). 2007. *Public Health : Ethical Issues*. Nuffield Council on Bioethics. Londres

(---). 2006. *Law and Ethics in Biomedical Research : Regulation, Conflict of Interest, and Liability*. T. Lemmens & DR Waring, éditeurs. University of Toronto Press, Toronto

(---). 2004. *La recherche peut-elle se passer d'éthique?* Dir. B. Debuire et E. Hirsh. 5^e Colloque de l'Université Paris-Sud 11, Université Paris-Sud 11, Paris

(---). 2002. *Éthique de l'Administration et du Service Public*. Éthique Publique / Revue Internationale d'Éthique Sociétale et Gouvernementale. Vo. 4, no. 1. M. Bergeron & JL Genard, responsables. Liber, Montréal

(---). 1999. *The Social Shaping of Technology*, 2e édition. D. MacKenzie D & J. Wajcman, éditeurs. Open University Press, Philadelphie