



Canada's Drug and
Health Technology Agency
L'Agence des médicaments et des
technologies de la santé au Canada



*In collaboration with
En collaboration avec*

Health
Canada

Santé
Canada

Orientations relatives **aux preuves du contexte réel**

Mai 2023



Préambule

Dans son plan stratégique pour la période allant de 2022 à 2025, l'ACMTS vise notamment à devenir un chef de file dans l'évaluation des données probantes, y compris les preuves du contexte réel (RWE, de l'anglais *real-world evidence*¹). L'ACMTS a fait équipe avec Santé Canada, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) ainsi que d'autres parties prenantes des systèmes de santé afin de promouvoir l'intégration des preuves du contexte réel à la prise de décisions. On appelle preuves du contexte réel les données probantes obtenues par l'analyse des données du contexte réel (RWD, de l'anglais *real-world data*) et portant sur l'utilisation d'un produit médical ainsi que sur les bénéfices ou risques qu'il peut entraîner². On peut utiliser des données du contexte réel comme source principale ou complémentaire de production de preuves du contexte réel afin de réduire l'incertitude relative aux données probantes. Les preuves du contexte réel permettent de tenir compte de facteurs relatifs aux technologies de la santé et d'éventuels bienfaits qui ne sont généralement pas étudiés dans le cadre des essais cliniques classiques, ce qui met davantage en contexte les recommandations et facilite la prise de décisions. Quels que soient le type de données probantes ou la source des données, les principes énoncés dans le présent document font valoir l'importance de la transparence de leur déclaration pour assurer la crédibilité des données probantes.

Les essais cliniques randomisés (ECR) prospectifs restent, à l'heure actuelle, la source la plus robuste de données probantes sur l'innocuité et l'efficacité d'un médicament. Cependant, même si les ECR facilitent la collecte de données contrôlées d'excellente qualité, leur généralisabilité à la pratique réelle est limitée. Les ECR ne répondent souvent pas à toutes les questions de recherche pertinentes quant à l'évaluation de l'efficacité clinique comparative de différents produits. Par ailleurs, il n'est pas toujours possible ou éthique de mener des ECR sur certaines maladies ou certains troubles (pour certaines maladies rares, par exemple) ou chez certaines populations de patients (comme les enfants, les personnes enceintes ou les personnes âgées).

L'ACMTS et Santé Canada coprésident le Comité directeur sur les preuves du contexte réel, qui comprend des membres de partout au Canada, notamment des représentants du secteur de la santé, du gouvernement, d'organisations de patients, du secteur privé et du milieu universitaire, de même que des détenteurs de données. Le Comité a appuyé et supervisé cette initiative; chaque trimestre, il a été informé des développements par le Groupe de travail sur les orientations relatives aux preuves du contexte réel. Le Groupe de travail comprenait une équipe d'auteurs spécialistes de la méthodologie, une équipe d'examen par des dirigeants ainsi qu'un panel d'experts de la méthodologie, qui comprend des membres du panel de parties prenantes.

Les *Orientations relatives aux preuves du contexte réel* jettent les bases de l'utilisation des preuves du contexte réel dans les décisions d'autorisation réglementaire et d'évaluation des technologies de la santé (ETS) au Canada, à commencer par des principes pour la déclaration des résultats des études de RWE. L'ACMTS, Santé Canada et l'INESSS ont l'intention d'utiliser ce document d'orientation selon leurs besoins propres, en suivant les principes qui y sont énoncés. Grâce à cette initiative, la déclaration des résultats



des études de RWE devrait être plus transparente au Canada, ce qui facilitera l'évaluation de ces preuves en appui aux processus décisionnels.

Ce document d'orientation a pour objectif général de favoriser la normalisation de la déclaration des résultats des études de RWE; il s'adresse aux personnes qui, au Canada, effectuent de telles études au sujet des technologies de la santé et en déclarent les résultats afin d'appuyer la prise de décision. En voici les objectifs précis :

- trouver les documents d'orientation sur les principes et normes de déclaration des résultats des études de RWE existant à l'échelle mondiale afin de créer une version préliminaire des normes canadiennes de déclaration de ces résultats qui soit conforme aux normes internationales;
- établir un consensus sur les principaux éléments à inclure dans les normes canadiennes de déclaration des résultats des études de RWE grâce à l'implication d'experts des données et des preuves du contexte réel à l'échelle tant nationale qu'internationale.

Une équipe d'auteurs spécialistes de la méthodologie s'est attelée au processus d'élaboration des *Orientations relatives aux preuves du contexte réel*, qui a comporté plusieurs étapes et la participation de différentes parties prenantes, en collaboration avec l'équipe d'examen par des dirigeants, qui comprenait des représentants de l'ACMTS, de Santé Canada et de l'INESSS. Outre la cartographie des concepts clés repérés lors de l'examen des documents d'orientation sur les preuves du contexte réel existants, ce processus comprenait l'application d'une adaptation de la méthode Delphi auprès d'un panel d'experts de la méthodologie composé de membres du Canada et d'autres pays et l'animation de discussions entre experts, parmi lesquels des représentants des principaux organismes du système de santé canadien comme l'ACMTS, Santé Canada, l'INESSS, l'ICIS et Statistique Canada. Diverses parties prenantes ont tour à tour formulé leurs commentaires sur le document d'orientation lors d'une période de consultation publique comportant différentes réunions, des séances publiques d'information ainsi qu'une période de rétroaction des parties prenantes de 8 semaines. Un rapport de réponse à la rétroaction des parties prenantes présente les commentaires reçus durant les consultations par thème et décrit les modifications apportées aux orientations provisoires.

Le document s'adresse tout particulièrement aux personnes qui produisent et déclarent des preuves du contexte réel à l'intention des organismes de réglementation et d'ETS, ainsi qu'à celles qui examinent et évaluent les données probantes. Le document *Orientations relatives aux preuves du contexte réel* présente des principes conformes aux normes réglementaires et d'ETS, tant au Canada qu'à l'échelle internationale. Il devrait être mis à jour régulièrement et être bonifié au fil de l'évolution du domaine des données et des preuves du contexte réel.

Auteurs et contributeurs

Le document *Orientations relatives aux preuves du contexte réel* est l'aboutissement d'un travail de collaboration entre les responsables et parties prenantes des systèmes de santé, parmi lesquels des universitaires, des spécialistes de la méthodologie, des fournisseurs de soins de santé, des organismes d'ETS, des autorités de réglementation, des régimes d'assurance et des détenteurs de données.



C'est le [Comité directeur sur les preuves du contexte réel](#), coprésidé par l'ACMTS (Nicole Mittmann) et Santé Canada (Kelly Robinson), qui s'est occupé de la supervision et du soutien à l'élaboration des *Orientations relatives aux preuves du contexte réel*.

Le Groupe de travail sur les orientations relatives aux preuves du contexte réel était coprésidé par l'ACMTS (Laurie Lambert), Santé Canada (Andrew Raven) et un expert en méthodologie sur les preuves du contexte réel invité (Mina Tadrous), qui fournissaient des états des lieux trimestriels au Comité directeur sur les preuves du contexte réel. Le Groupe de travail comprenait une équipe d'auteurs spécialistes de la méthodologie, une équipe d'examen par des dirigeants ainsi qu'un panel d'experts de la méthodologie comprenant des membres du panel de parties prenantes au Canada. Mina Tadrous était responsable de l'équipe d'auteurs spécialistes de la méthodologie, qui a effectué l'analyse documentaire et élaboré les principes d'orientation énoncés dans le présent document.

Le contenu de ce rapport ne reflète pas nécessairement toujours les avis des organismes listés ci-après.

Comité directeur sur les preuves du contexte réel

Coprésidentes

Nicole Mittmann, M. Sc., Ph. D. (ACMTS)

Kelly Robinson, M. Sc. (Santé Canada)

ACMTS

Farah Husein, B. Sc. Pharm., Pharm. D., M. Sc. (HEOR)

Laurie Lambert, MPH, Ph. D.

Tarry Ahuja, Ph. D.

Abera Surendran, Ph. D.

Santé Canada

Melissa J. Hunt, M. Sc.

Melissa Kampman, B. Sc., M. Sc., Ph. D.

Michelle Mujoomdar, Ph. D.

Catherine Njue, Ph. D.

Andrew Raven, M. Sc.

Craig Simon, Ph. D.



Bureau de transition vers une Agence canadienne des médicaments

Barry Jones, B. Pharm.

Julie Robert, B. Sc.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Geneviève Plamondon, M. Sc.

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Alliance pancanadienne pharmaceutique (APP)

Daniel Sperber, M. Sc., B. Sc. S.

Dominic Tan, B.A.A.

Association canadienne des agences provinciales du cancer (ACAPC)

Gunita Mitera, Ph. D.

Canadian Organization for Rare Disorders (CORD)

Durhane Wong-Rieger, Ph. D.

Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)

Jennifer Campbell, B. Sc., M. A.

Étienne Richer, Ph. D.

Institut canadien d'information sur la santé (ICIS)

Deborah Cohen, Ph. D.

Jordan Hunt, B. Comm., M.A.

Statistique Canada

Erik Dorff, B. Sc.

Scott McLeish, M. Sc.



Réseau de recherche sur les données de santé Canada (RRDS Canada)

James Ted McDonald, Ph. D., M. Com.

Nicole Yada, M. Sc.

Médicaments novateurs Canada – BIOTECanada

Des représentants de Médicaments novateurs Canada et de BIOTECanada siégeaient au Comité directeur sur les preuves du contexte réel. Ils ont participé aux débats et ont été consultés lors de la rédaction de ce document d'orientation. L'ACMTS remercie tous les membres du Comité directeur sur les preuves du contexte réel et notamment les représentants de Médicaments novateurs Canada et de BIOTECanada pour leurs observations et leurs conseils.

Experts invités

Mina Tadrous, Pharm. D., M. Sc., Ph. D.

Kelvin Kar-Wing Chan, M.D., M. Sc., Ph. D.

Groupe de travail sur les orientations relatives aux preuves du contexte réel

Équipe d'auteurs spécialistes de la méthodologie

Mina Tadrous, Pharm. D., M. Sc., Ph. D., Faculté de pharmacie Leslie Dan, Université de Toronto (responsable)

Christine Fahim, M. Sc., Ph. D., Hôpital St. Michael, Unity Health Toronto

Kaley Hayes, Pharm. D., Ph. D., École de santé publique de l'Université Brown

Theresa Aves, M. Sc., Institut des politiques, de la gestion et de l'évaluation en santé, Université de Toronto

Équipe d'examen par des dirigeants

ACMTS

Nicole Mittmann, M. Sc., Ph. D.

Farah Husein, B. Sc. Phm., Pharm. D., M. Sc. (HEOR)

Laurie Lambert, MPH, Ph. D.



Santé Canada

Kelly Robinson, M. Sc.

Melissa Kampman, B. Sc., M. Sc., Ph. D.

Craig Simon, Ph. D.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Geneviève Plamondon, M. Sc.

Panel d'experts de la méthodologie

Membres du Canada

Erin C. Strumpf, Ph. D., Université McGill, Québec (Québec)

James Ted McDonald, Ph. D., M. Comm., Université du Nouveau-Brunswick, Fredericton (Nouveau-Brunswick)

Jason Robert Guertin, Ph. D., Université Laval, Québec (Québec)

Jeff Round, B.A. (spécialisé), M.A., Ph. D., Université de l'Alberta, Edmonton (Alberta)

Kelvin Kar-Wing Chan, M.D., M. Sc., Ph. D., Université de Toronto, Toronto (Ontario) et projet collaboratif CanREValue

Lisa Lix, BSHEc, M. Sc., Ph. D., P. Stat., Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba)

Mary A. De Vera, Ph. D., Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique)

Robert Platt, Ph. D., Université McGill, Montréal (Québec)

Sanja Stanojevic, Ph. D., Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse)

Scott Klarenbach, M.D., M. Sc., Université de l'Alberta, Edmonton (Alberta)

Membres d'autres pays

Dalia Dawoud, B. Sc., M. Sc., Ph. D., National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Royaume-Uni

Daniel Prieto-Alhambra, M.D., Ph. D., Université d'Oxford, Oxford, Angleterre

Donna R. Rivera, Pharm. D., M. Sc., Food and Drug Administration (FDA), Maryland, États-Unis

Seamus Kent, Ph. D., National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (*au moment de sa contribution*), Royaume-Uni



Shirley V. Wang, Ph. D., M. Sc., Brigham Women’s Hospital, Faculté de médecine de l’Université Harvard, Massachusetts, États-Unis

Parties prenantes du Canada

Des parties prenantes du Canada ont participé aux discussions lors de toutes les réunions du panel d’experts de la méthodologie, relu les documents et donné l’avis des experts en preuves du contexte réel des principaux organismes du système de santé du Canada.

ACMTS

Amanda Allard, Ph. D., directrice, Évaluation des médicaments

Cody Black, M. Sc., gestionnaire, Économie de la santé

Hongbo Yuan, Ph. D., conseiller scientifique, Données probantes scientifiques, Méthodologies et Ressources

Mike Innes, M. Sc., Pharm. D., conseiller scientifique, Données probantes scientifiques, Méthodologies et Ressources

Sheri Pohar, B. Sc. Pharm., M. Sc. Pharm., Ph. D., conseillère scientifique, Données probantes scientifiques, Méthodologies et Ressources

Santé Canada

Andrew Raven, M. Sc., gestionnaire, Service de biostatistique, d’épidémiologie et de pharmacométrie, Direction des médicaments pharmaceutiques

Catherine Njue, Ph. D., gestionnaire, Bureau de la biostatistique, Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques

Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Geneviève Plamondon, M. Sc., Professionnelle scientifique, Bureau – Méthodologies et éthique

Sara Beha, M. Sc., Coordinatrice clinique, Unité d’évaluation des technologies innovantes en santé, Direction de l’évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement

Naji-Tom Samaha, B. Sc., B. Pharm., M. Sc., Professionnel scientifique pharmacien, Direction de l’évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement

Institut canadien d’information sur la santé (ICIS)

Roger Cheng, B. Sc. Pharm., Pharm. D., consultant, Produits pharmaceutiques, Équipe de gestion des données

Statistique Canada

Erik Dorff, B. Sc., chef, Maladies et symptômes chroniques, Centre de données sur la santé de la population



Remerciements

L'équipe de rédaction des *Orientations relatives aux preuves du contexte réel* remercie Barry Jones pour son importante contribution à ce projet. Ses observations et son expertise ont permis d'améliorer les connaissances sur la déclaration des preuves du contexte réel aux fins de décisions d'autorisation réglementaire et d'évaluation des technologies de la santé.

Table of Contents

Sigles et abréviations	14
Résumé.....	15
Qu'est-ce que les preuves du contexte réel?	15
Visée générale et objectifs principaux.....	17
Objectifs spécifiques.....	17
À propos de ces orientations.....	17
Considérations de mise en œuvre.....	18
Contexte et méthodologie	18
Vue d'ensemble et structure du document.....	20
Section 1 : Questions de recherche et type d'étude	20
Vue d'ensemble	20
Considérations et recommandations particulières.....	21
Section 1 : Sommaire des recommandations	23
Section 2 : Contexte	23
Vue d'ensemble	23
Considérations et recommandations particulières.....	24
Section 2 : Sommaire des recommandations	25
Section 3 : Caractéristiques techniques des données – accès, nettoyage, couplage.....	26
Vue d'ensemble	26
Considérations et recommandations particulières.....	26
Section 3 : Sommaire des recommandations	27
Section 4 : Sources de données, dictionnaire de données et variables.....	28
Vue d'ensemble	28
Considérations et recommandations particulières.....	29
Section 4 : Sommaire des recommandations	30
Section 5 : Participants.....	31
Vue d'ensemble	31
Considérations et recommandations particulières.....	32

Section 5 : Sommaire des recommandations	34
Section 6 : Définition de l'exposition et comparateurs.....	35
Vue d'ensemble	35
Considérations et recommandations particulières.....	36
Section 6 : Sommaire des recommandations	37
Section 7 : Critères d'évaluation	38
Vue d'ensemble	38
Considérations et recommandations particulières.....	38
Section 7 : Sommaire des recommandations	41
Section 8 : Biais, facteurs de confusion et modificateurs de l'effet ou effets de sous-groupes.....	41
Vue d'ensemble	41
Considérations et recommandations particulières.....	42
Section 8 : Sommaire des recommandations	44
Section 9 : Méthodes statistiques	45
Vue d'ensemble	45
Considérations et recommandations particulières.....	45
Section 9 : Sommaire des recommandations	46
Section 10 : Résultats de l'étude.....	47
Vue d'ensemble	47
Considérations et recommandations particulières.....	47
Section 10 : Sommaire des recommandations	48
Section 11 : Interprétation et généralisabilité.....	49
Vue d'ensemble	49
Considérations et recommandations particulières.....	49
Section 11 : Sommaire des recommandations	50
Section 12 : Limites.....	50
Vue d'ensemble	50
Considérations et recommandations particulières.....	50
Section 12 : Sommaire des recommandations	51

Énoncé prospectif et conclusion	51
Références.....	53
Annexe 1 : Méthodologie.....	57
Annexe 2 : Documents examinés pour élaborer les recommandations candidates en matière de déclaration des RWD ou des RWE incluses dans le sondage envoyé aux experts	64
Annexe 3 : Liste de vérification.....	67



Liste des tableaux

Tableau 1 : Catégories des matrices d'extraction des données	58
Tableau 2 : Résultats de la première consultation du panel d'experts de la méthodologie.....	61
Tableau 3 : Liste de vérification	67



Sigles et abréviations

ECR	essai clinique randomisé
ETS	évaluation des technologies de la santé
ICES	Institute for Clinical Evaluative Sciences
ICIS	Institut canadien d'information sur la santé
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
RWD	données du contexte réel
RWE	preuves du contexte réel

Résumé

Issues de données du contexte réel (RWD, de l'anglais *real-world data*), les preuves du contexte réel (RWE, de l'anglais *real-world evidence*) sont des données probantes portant sur l'utilisation, l'innocuité, l'efficacité et le coût des technologies de la santé^{2,3}. Les autorités de réglementation, les agences d'évaluation des technologies de la santé (ETS) ainsi que d'autres parties prenantes reconnaissent la nécessité de s'appuyer sur des preuves du contexte réel d'excellente qualité pour combler les lacunes des données probantes utilisées dans les processus décisionnels³⁻⁶. Cependant, comme le volume et les types de preuves du contexte réel connaissent une croissance rapide, il devient nécessaire de normaliser la déclaration des résultats des études de RWE utilisées aux fins d'autorisation réglementaire et d'ETS³.

La diversité et la complexité des sources de données du contexte réel, des plans d'étude et des méthodes d'analyse compliquent l'évaluation des résultats des études de RWE. Par conséquent, pour optimiser l'utilité et la transparence des résultats des études de RWE pour les autorités de réglementation et d'ETS, il est important de mettre en place un ensemble de principes communs et de normes fondamentales de déclaration de ces résultats. Récemment, des initiatives visant à établir des outils pour améliorer la déclaration, la transparence et la reproductibilité des résultats des études de RWE ont été menées à l'échelle mondiale. Cependant, il faudrait davantage de lignes directrices et de normes afin de fournir les renseignements pertinents qui permettront aux autorités de réglementation et d'ETS d'évaluer adéquatement les études de RWE. Par ailleurs, il existe d'autres documents d'orientation visant à établir des normes de déclaration des résultats à l'intention des autorités de réglementation ou des organismes d'ETS, mais pas les deux⁷. Afin de répondre à ces besoins, le présent document fait office de lignes directrices complètes, crédibles et applicables sur la déclaration de résultats. Il permettra d'harmoniser l'utilisation des preuves du contexte réel au sein des organismes d'ETS et de réglementation, tout en restant fidèle aux normes internationales en la matière. Les recommandations qui y figurent portent sur la transparence de la déclaration des résultats d'études, ce qui facilitera l'évaluation des preuves du contexte réel par les organismes de réglementation et d'ETS.

Qu'est-ce que les preuves du contexte réel?

Les essais cliniques randomisés (ECR) sont le moyen de référence pour établir l'efficacité et l'innocuité des technologies de la santé^{8,9}. Cependant, les résultats de ces essais concernent souvent des populations précises traitées dans un environnement contrôlé, ce qui limite leur généralisabilité aux patients vus dans la pratique réelle. De plus, dans certaines circonstances, comme lors de l'évaluation des médicaments pour les maladies rares, il n'est pas possible d'effectuer des essais qui ont la puissance statistique nécessaire pour détecter les effets d'importance clinique d'un traitement sur des critères d'évaluation clinique importants. Les preuves du contexte réel pourraient représenter une source de données probantes plus généralisables qui combler les lacunes de connaissances en matière d'efficacité, d'innocuité et de coût des médicaments, des dispositifs médicaux et des interventions cliniques.

Les données du contexte réel sont des données portant sur l'état du patient ou l'administration de soins de santé et provenant de différentes sources. Elles comprennent notamment les dossiers médicaux

électroniques, les registres cliniques et de maladies ainsi que les bases de données administratives^{2,10,11}. Les données du contexte réel peuvent aussi être issues d'autres sources prospectives, comme des essais cliniques pragmatiques et hybrides. Elles renseignent sur les antécédents médicaux des patients, leurs caractéristiques démographiques, leurs facteurs socioéconomiques, leurs habitudes de santé, leurs expériences, leurs résultats cliniques et fonctionnels, leur utilisation des ressources ainsi que les coûts de ces dernières.

On appelle preuves du contexte réel les données probantes obtenues par l'analyse des données du contexte réel et portant sur l'utilisation d'un produit médical et sur les bénéfices ou risques qu'il peut entraîner². Les preuves du contexte réel issues de données du contexte réel présentent certains avantages par rapport aux données probantes issues des essais cliniques; entre autres, elles incluent des patients sous-représentés dans les essais cliniques, comme les enfants et les personnes âgées, les personnes issues de différents groupes ethniques ou de populations mal desservies et peu étudiées, ou les patients atteints de multiples affections. De plus, les preuves du contexte réel portant sur ces populations permettent de tirer parti d'échantillons de plus grande taille et de périodes de suivi bien plus longues que ce qu'il est possible d'avoir dans un essai clinique pour aider à la prise de décision grâce à des données sur l'usage, l'efficacité et l'innocuité des technologies de la santé ainsi que sur l'expérience des patients avec ces dernières. Les preuves du contexte réel peuvent également servir à obtenir des renseignements sur les points de vue des fournisseurs de soins de santé, des patients et de leurs aidants sur l'accessibilité, l'acceptabilité et la facilité d'utilisation des technologies de la santé, ainsi que sur leurs préférences en la matière. Les preuves du contexte réel pourraient être utilisées dans différentes phases du cycle de développement des technologies de la santé : ainsi, les données du contexte réel pourraient permettre d'estimer le nombre de patients atteints de maladies rares à qui une nouvelle technologie de la santé pourrait convenir, ou donner une évaluation de l'efficacité de médicaments ou de dispositifs médicaux hors indication. Cela fait longtemps que les autorités de réglementation et les acteurs du secteur privé s'appuient sur les preuves du contexte réel en pharmacovigilance et pour la surveillance et la déclaration des événements indésirables.

Cela dit, les preuves du contexte réel présentent des limites intrinsèques, et ne sont pas une source de données probantes appropriée dans toutes les situations. Étant donné les limites des déductions de causalité tirées des études de RWE, ces dernières ne devraient pas remplacer les données probantes issues des essais cliniques, mais plutôt les compléter afin d'enrichir l'ensemble des données probantes utilisées dans les processus décisionnels. On sait notamment que les preuves du contexte réel présentent souvent des risques de biais ou des facteurs de confusion. Parmi les problèmes pouvant toucher les preuves du contexte réel, on compte souvent l'absence de répartition aléatoire ainsi que l'évaluation sans insu de critères d'évaluation, qui ne peut pas être vérifiée avec la même rigueur que dans le cadre d'un essai clinique. En outre, la production de preuves du contexte réel découle de nombreuses décisions complexes, et la qualité de ces données peut donc être très variable³; une déclaration transparente des sources de données du contexte réel, des plans d'études et des méthodologies employées ainsi que leur interprétation minutieuse sont donc nécessaires pour tirer les bonnes conclusions des preuves du contexte réel. Il faut des normes claires pour orienter la déclaration des preuves du contexte réel utilisées dans les processus décisionnels, afin de s'assurer que les décisions complexes reposent sur une compréhension adéquate³.



Visée générale et objectifs principaux

La visée générale de ce document d'orientation est de favoriser la normalisation de la déclaration des résultats des études de RWE; il s'adresse aux personnes qui, au Canada, effectuent de telles études et en déclarent les résultats afin d'appuyer la prise de décision.

L'élaboration de ces orientations repose sur les objectifs principaux ci-dessous :

- Veiller à ce que les organismes de réglementation et d'ETS disposent de suffisamment d'information pour évaluer une étude afin de déterminer s'il est approprié de l'utiliser dans la prise de décisions.
- Fournir des normes de base pour la déclaration des résultats d'études de RWE qui concordent avec les normes internationales.
- Prioriser la transparence dans la production de rapports, tout en tenant compte des défis pratiques associés aux données et aux preuves du contexte réel.

Objectifs spécifiques

Voici les objectifs spécifiques de ce projet :

- trouver les documents d'orientation sur les principes et normes de déclaration des résultats des études de RWE existant à l'échelle mondiale afin de créer une version préliminaire des normes canadiennes de déclaration de ces résultats qui soit conforme aux normes internationales;
- établir un consensus sur les principaux éléments à inclure dans les normes canadiennes de déclaration des résultats des études de RWE grâce à l'implication d'experts des données et des preuves du contexte réel à l'échelle tant nationale qu'internationale.

À propos de ces orientations

Des normes de production et de déclaration des preuves du contexte réel existent déjà à l'échelle mondiale (voir l'[annexe 2](#)); le présent document a donc été élaboré afin d'agir en accord avec les normes internationales, tout en tenant compte des éléments particuliers du contexte canadien. L'objectif est de faire en sorte que toutes les preuves du contexte réel publiées contiennent suffisamment de détails pertinents et utiles pour les agences d'ETS et les autorités de réglementation. Il est important de constater que de nombreuses parties de ces orientations visent à s'assurer que la déclaration des résultats des études de RWE soit effectuée dans une transparence optimale.

L'objet du présent document est de s'assurer que les autorités de réglementation et les agences d'ETS du Canada trouvent dans chaque étude de RWE les renseignements nécessaires à l'évaluation de cette étude, afin de leur permettre de déterminer s'il est possible de s'appuyer sur ces données probantes dans leur processus décisionnel et si oui, de quelle manière. Étant donné la complexité d'utilisation des données du contexte réel et l'ampleur des rapports nécessaires, ces orientations n'ont pas pour objet d'expliquer au lecteur comment produire des preuves du contexte réel; elles sont plutôt destinées aux personnes qui connaissent déjà bien les méthodes de production des données et des preuves du contexte réel.



Ce document constitue la première étape, essentielle, de l'établissement de normes générales visant la production de preuves du contexte réel. Il sera cependant appelé à évoluer et sera par conséquent mis à jour, révisé et bonifié au fil du temps. Ces orientations sont suffisamment polyvalentes pour être utilisées malgré l'hétérogénéité des preuves du contexte réel et la rapidité de leur évolution, tout en assurant que les études présentent un degré de détail et de transparence adéquat pour faciliter leur évaluation par les autorités de réglementation et d'ETS dans le cadre de leurs processus décisionnels. Enfin, ce document n'explique pas *quand ni pourquoi* utiliser des preuves du contexte réel (p. ex. si une étude de RWE est une bonne approche pour répondre à une question de recherche particulière ou à quel moment utiliser des RWE), mais plutôt comment déclarer ce type de données probantes de manière transparente.

Considérations de mise en œuvre

Plusieurs éléments importants doivent être pris en compte dans le cadre de la mise en œuvre des recommandations figurant dans le présent document. Tout d'abord, il existe toute une diversité de sources de données du contexte réel, de types d'études de RWE et d'utilisations possibles des preuves du contexte réel. Ces orientations se veulent polyvalentes et devraient par conséquent pouvoir être utilisées dans différentes situations comportant des preuves du contexte réel. Ainsi, certaines des recommandations qui y figurent ne s'appliqueront pas à l'ensemble des études de RWE. Par exemple, lors d'études portant sur le fardeau d'une maladie ou sur l'utilisation d'un médicament, il pourrait ne pas être nécessaire de suivre toutes les étapes qui y sont décrites. Ensuite, dans certains domaines thérapeutiques comme celui des maladies rares ou des dispositifs médicaux, la production de preuves du contexte réel présente des défis particuliers (comme de trouver des groupes de comparaison). Les recommandations données dans le présent document se veulent suffisamment polyvalentes pour permettre d'aborder et de décrire ce type de défis dans les études.

Ce document devrait être mis à jour régulièrement afin de refléter les apprentissages effectués lors de l'évolution des connaissances scientifiques. Les futures mises à jour permettront de corriger les éventuelles difficultés de mise en œuvre soulevées et d'étudier des façons de bonifier les recommandations au fur et à mesure de l'évolution du domaine.

Contexte et méthodologie

Ces orientations ont été élaborées par étapes avec le soutien d'experts des preuves du contexte réel et d'acteurs du domaine du Canada et d'autres pays. Le mode d'élaboration des orientations est expliqué en détail en [annexe 1](#). À partir d'un rapport de l'INESSS sur l'état des connaissances⁵ et d'une analyse documentaire effectuée par l'ACMTS et révisée par des pairs au sujet de l'utilisation des données et des preuves du contexte réel en appui au processus décisionnel lors de l'évaluation de médicaments¹², on a rassemblé les documents pertinents sur les orientations internationales en matière de preuves du contexte réel, y compris les analyses documentaires systématiques, les lignes directrices de production de rapports et les politiques générales en la matière. Des documents complémentaires ont été trouvés par une méthode de passage en revue des citations et grâce à la consultation d'experts. L'ensemble de documents qui a résulté de cette recherche a été analysé et une version préliminaire de recommandations à soumettre aux

experts a été élaborée; ainsi, toutes les recommandations formulées se fondent sur des lignes directrices existantes et sur des normes de déclaration. Au total, 37 documents ont été analysés (voir la liste complète en [annexe 2](#)). Indépendamment, deux chercheurs ont extrait de l'ensemble des documents rassemblés les recommandations de déclaration des preuves du contexte réel et de conduite à tenir en la matière, puis un troisième chercheur a vérifié l'exactitude des données extraites.

Toutes les recommandations extraites des différents documents ont été classées dans une matrice par type de recommandation (déclaration ou aspects méthodologiques) et élément de l'étude (par exemple, l'exposition). Au total, 200 recommandations potentielles ont été incluses dans un questionnaire élaboré par l'équipe d'auteurs spécialistes de la méthodologie, qui a ensuite été envoyé à 15 experts du Canada et d'autres pays. Les experts devaient alors se prononcer sur l'inclusion ou non de chacune des recommandations potentielles dans les orientations sur les normes de déclaration des preuves du contexte réel destinées à être utilisées dans des décisions d'autorisation réglementaire ou d'ETS au Canada. Pour être incluse, une recommandation devait être jugée importante par au moins 70 % des experts. Les recommandations qui n'obtenaient pas le seuil de 70 % faisaient l'objet d'une discussion en grand groupe, à l'issue de laquelle il était décidé si elles étaient révisées et incluses, ou exclues. Les experts pouvaient aussi choisir des recommandations dont ils souhaitaient discuter même si un consensus était atteint; une recommandation faisant consensus a ainsi été abordée. Un rapport préliminaire a été envoyé aux experts afin qu'ils le relisent et effectuent des rétroactions, qui ont ensuite été colligées par l'équipe d'auteurs spécialistes de la méthodologie puis ajoutées au document. Les points de désaccord restants ont alors fait l'objet d'une discussion à l'occasion d'une deuxième réunion en personne, et un consensus a été atteint grâce à la même méthode que précédemment.

Tout au long de l'élaboration des orientations, on a vérifié qu'elles étaient conformes aux normes internationales actuelles et qu'elles convenaient au contexte canadien en matière de technologies de la santé. En complément, un processus robuste de consultation des parties prenantes et de rétroaction publique a été mis en œuvre afin d'encourager la participation des membres de l'écosystème canadien des technologies de la santé. Un rapport préliminaire a ainsi été publié sur le site Web de l'ACMTS pendant 8 semaines afin de solliciter la rétroaction du public et des parties prenantes. L'équipe d'auteurs spécialistes de la méthodologie et l'équipe d'examen par des dirigeants ont participé à plusieurs événements tant en personne qu'à distance et fait jouer leurs réseaux bien établis afin de solliciter des commentaires complémentaires, qu'elles ont regroupés par thèmes généraux pouvant être appliqués à l'ensemble du document (cohérence des dénominations, par exemple) ou comme rétroaction portant spécifiquement sur la déclaration de preuves du contexte réel. Les changements majeurs apportés au document en réponse à des commentaires sur les méthodes de déclaration des preuves du contexte réel ont été soumis à l'approbation finale du panel d'experts de la méthodologie, puis inclus ou exclus selon l'atteinte ou non d'un consensus chez au moins 70 % des membres du panel. Les éléments qui n'atteignaient pas ce seuil de 70 % ou dont un membre du panel souhaitait débattre faisaient l'objet d'une discussion lors d'une réunion du panel d'experts de la méthodologie, puis étaient inclus ou exclus selon l'issue des discussions. Enfin, après l'ajout de modifications importantes, les membres du panel d'experts de la méthodologie ont relu le document.

Vue d'ensemble et structure du document

Le document est constitué de 12 sections. Chacune des sections présente un aperçu des recommandations, qui sont ensuite expliquées en détail. Chaque section se termine par un sommaire des recommandations. Certains concepts peuvent être traités dans plusieurs sections, mais chacune des sections a son objectif propre. Les sommaires de recommandations et la liste de vérification à utiliser lors de la préparation d'un dossier destiné aux autorités de réglementation ou aux organismes d'ETS (voir l'[annexe 3](#)) n'ont pas vocation à remplacer la lecture attentive du texte, qui contient des renseignements essentiels à une déclaration en bonne et due forme.

Voici les différentes sections des orientations :

1. Questions de recherche et type d'étude
2. Contexte
3. Caractéristiques techniques des données — accès, nettoyage, couplage
4. Sources de données, dictionnaire de données et variables
5. Participants
6. Définition de l'exposition et comparateurs
7. Critères d'évaluation
8. Biais, facteurs de confusion et modificateurs de l'effet ou effet de sous-groupes
9. Méthodes statistiques
10. Résultats de l'étude
11. Interprétation et généralisabilité
12. Limites

Section 1 : Questions de recherche et type d'étude

Vue d'ensemble

La transparence dans la formulation des questions de recherche ou d'étude et la description du plan de l'étude permet de comprendre facilement le choix du type d'étude, ce qui aide également à obtenir des preuves du contexte réel reproductibles. Les preuves du contexte réel peuvent servir à répondre à tout un éventail de questions (innocuité, efficacité, adoption de médicaments, notamment) et donc être examinées dans différents types d'études. De même, lors de la production de preuves du contexte réel, la même source de données du contexte réel peut servir à alimenter différents types d'études, qu'il s'agisse d'études d'observation classiques (études de cohorte, par exemple) ou d'essais cliniques pragmatiques^{13,14}. Ce document n'a pas pour objet de comparer les forces et les limites des différents types d'études, mais plutôt de favoriser une déclaration et une justification transparentes des choix effectués afin de faciliter

une évaluation robuste, quel que soit le type d'étude utilisé. En effet, pour les évaluateurs, une description détaillée des objectifs et du plan de l'étude facilite la compréhension, l'interprétation et l'évaluation des méthodologies utilisées.

Soulignons qu'il peut être difficile de cerner la cause d'un phénomène à partir d'études de RWE. Cependant, les études de RWE ont parfois justement comme objectif de déduire des relations de causalité, en particulier quand il s'agit d'appuyer une efficacité. De telles déductions de causalité peuvent être faites à partir de preuves du contexte réel quand le type d'étude a été bien choisi, qu'on utilise des méthodes rigoureuses et des données adéquates et que les hypothèses se confirment. Les chercheurs sont invités à se documenter davantage sur les méthodes de déduction de liens de causalité¹⁵.

Considérations et recommandations particulières

But et question de l'étude

Formuler clairement le but et la question de l'étude. Le but représente l'objectif global d'une étude de recherche, et la question de l'étude, son objectif spécifique. La question de l'étude doit être formulée à l'aide du modèle PICOTS (population, intervention, comparateur, résultats [outcomes], temporalité et contexte [setting]¹⁶). Ce modèle peut être adapté à différents types d'étude selon la question à laquelle on cherche à répondre. Chacun des critères PICOTS doit être décrit de manière détaillée et conforme à la documentation pertinente. Une analyse documentaire complète évaluant l'information pertinente et les lacunes dans les connaissances doit être effectuée pour justifier la raison d'être de l'étude et de la question posée.

Plan de l'étude

Décrire le ou les plans d'étude (si plusieurs types d'études sont utilisés). La raison du choix du plan doit être justifiée par les publications pertinentes. Même si ces éléments sont abordés plus loin dans le présent document, les critères d'évaluation principaux et secondaires ainsi que les principales mesures de l'effet (rapports des risques instantanés, notamment) doivent également être indiqués, puisqu'ils dépendent probablement du plan d'étude choisi. Selon le ou les plans d'étude utilisés, il convient d'indiquer également les éléments importants suivants : description des différents types de groupes de l'étude (groupes parallèles ou essai croisé); ratios d'affectation des patients entre les groupes de l'étude; et, si les patients sont appariés, rapport d'affectation global et critères d'appariement (p. ex. appariement strict de 1 pour 1 en fonction de l'âge et du sexe). On suggère de se conformer aux normes de déclaration établies pour le type de plan d'étude employé¹⁷⁻²¹.

Les études dont les questions portent sur l'établissement d'un lien de causalité doivent utiliser les méthodes modernes de détermination de l'inférence causale, comme l'émulation d'un essai cible, pour orienter le choix du plan de l'étude et des méthodologies utilisées^{15,22,23}. L'émulation d'un essai cible est un cadre dans lequel le chercheur précise de quelle manière chacun des éléments du plan de l'étude (critères d'admissibilité, interventions ou stratégies thérapeutiques, critères d'évaluation, suivi, contraste causal [comparaison] et analyse statistique) pourrait être mis en œuvre de façon analogue à ce qu'on ferait dans un essai clinique

randomisé, afin d'éviter tout biais critique (biais de temps d'immortalité et biais de sélection, notamment) et d'obtenir une estimation des effets de causalité²⁴. Les lecteurs intéressés peuvent consulter les documents détaillés sur le cadre d'inférence causale dans les essais ciblés pour obtenir davantage de renseignements à ce sujet²⁴.

On suggère d'utiliser des diagrammes pour illustrer le plan de l'étude afin d'en améliorer la clarté et d'en faciliter l'interprétation²⁵. Ces diagrammes illustreront les aspects importants du plan d'étude, comme les périodes d'observation, d'exposition, de mesure des covariables, d'élimination (parenthèse thérapeutique) et de décalage. Si l'on choisit de ne pas utiliser de diagrammes, alors tous ces éléments doivent être décrits précisément dans le texte. Si l'on choisit d'utiliser des diagrammes, il est suggéré d'appliquer les bonnes pratiques de déclaration recommandées dans les normes actuelles²⁵.

Autres recommandations pour plus de transparence

Il est fortement recommandé d'élaborer et d'enregistrer un protocole à priori avant d'effectuer une étude, en particulier si les preuves du contexte réel doivent servir à confirmer une efficacité. Le protocole devrait aussi être présenté tôt dans le processus aux autorités de réglementation et aux agences d'ETS pertinentes si l'étude prévue doit être utilisée en appui à une soumission. Les chercheurs pourraient envisager d'utiliser un modèle normalisé de protocole, comme le modèle HARPER (*HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility*²⁶). Le protocole doit être enregistré sur une plateforme permanente gérée par un tiers qui lui assigne un identifiant unique. Voici quelques exemples de telles plateformes au moment de la rédaction de ces orientations : le Real-World Evidence Registry²⁷, ClinicalTrials.gov²⁸ (études d'observation) et le registre électronique EU PAS (*European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies*²⁹). Si un protocole d'étude est élaboré, il doit être mentionné dans la déclaration initiale du plan d'étude avec son nom ou sa référence ainsi que son numéro d'enregistrement²⁵. Tout écart par rapport au protocole doit être détaillé, y compris chaque modification, la raison de cette modification (avec une justification) et le moment de la modification dans le déroulement de l'étude. Il faut savoir qu'il est préférable d'effectuer des analyses à priori (celles qui sont décrites dans le protocole) que des analyses à postériori. Toutes les approbations éthiques de recherche (ou l'équivalent) ou dispenses d'approbation délivrées par un comité d'éthique ainsi que leur numéro de référence doivent être indiqués si on estime que le contenu de l'étude fait partie du domaine de la recherche, sachant que les définitions de la recherche et de la recherche sur des sujets humains peuvent varier selon l'établissement et le comité d'éthique de recherche responsable à l'endroit ou aux endroits où le travail est effectué.

On suggère de nommer chacun des membres de l'équipe de l'étude, en précisant son rôle, son organisme d'affiliation, sa formation, sa fonction et son expérience. Il est fortement recommandé que chacun des membres de l'équipe divulgue tout conflit d'intérêts potentiel ou avéré, qui peut être d'ordre financier ou non et direct ou indirect. On recommande d'inclure des patients partenaires à toutes les étapes du processus de recherche, en précisant clairement leur rôle et leur degré d'implication^{30,31}. De plus, il convient de préciser lesquels des membres de l'équipe possèdent une expérience pratique et connaissent la source des données : cela augmentera la confiance des évaluateurs dans l'utilisation adéquate de ces données. La constitution de l'équipe doit respecter les normes de l'ICMJE (*International Committee of Medical*

*Journal Editors*³²), selon lesquelles certains membres pourraient ne pas être qualifiés d'auteurs puisque les organismes peuvent être régis par des règles et règlementations différentes. Enfin, on recommande de décrire la structure de gouvernance de l'étude, en particulier si elle est régie par plusieurs partenaires, afin d'améliorer la transparence de sa structure et de son mode de fonctionnement. Il convient notamment d'indiquer toutes les sources de financement ainsi que les conflits d'intérêts potentiels des parties prenantes externes, s'il y a lieu, et de préciser qui peut prendre des décisions et à qui reviennent les décisions finales, notamment en ce qui concerne tout aspect de méthodologie, de conception de l'étude ou d'interprétation de ses résultats.

Section 1 : Sommaire des recommandations

- Formuler clairement le but et la question d'étude.
- Décrire le plan d'étude global.
- Expliquer le choix du plan d'étude.
- Présenter une analyse documentaire évaluant l'information pertinente et les lacunes dans les connaissances.
- Décrire les éléments clés du plan d'étude (p. ex. appariement).
- Envisager l'utilisation de diagrammes pour illustrer les aspects importants du plan d'étude.
- Élaborer et enregistrer un protocole à priori (forte recommandation).
- Nommer tous les membres de l'équipe de l'étude, préciser le rôle des patients partenaires, et divulguer tout conflit d'intérêts.
- Décrire la structure de gouvernance de l'étude; plus particulièrement, indiquer à qui reviennent les décisions finales.
- Indiquer les approbations éthiques reçues (ou l'équivalent).
- Divulguer les sources de financement.

Section 2 : Contexte

Vue d'ensemble

Les données et les preuves du contexte réel peuvent être recueillies de plusieurs provinces et territoires, en particulier pour l'étude des maladies rares. En outre, la reproduction des résultats d'une étude avec une autre source de données peut fournir des renseignements importants qui rendent possible la validation ou la triangulation des résultats, selon l'hétérogénéité des bases de données et des populations étudiées. Cependant, quelle que soit la source de données du contexte réel, il est essentiel d'inclure des renseignements détaillés sur le contexte de l'étude et le milieu d'intervention (c'est-à-dire des caractéristiques du système de santé comme la présence d'un régime public ou de régimes privés d'assurance médicaments), même si les données proviennent du Canada. Ces détails sont surtout essentiels

pour les bases de données qui ne sont pas utilisées régulièrement par des groupes de recherche divers et variés ou qui ont été créées récemment (comme le dossier médical électronique unique, les nouveaux registres ou les programmes de soutien aux patients). Même quand on utilise des bases de données bien connues ou souvent utilisées (comme celles de Statistique Canada, de l'Institut canadien d'information sur la santé [ICIS] ou de l'ICES), il est nécessaire de fournir des renseignements bien détaillés, puisque les sources des données changent au fil du temps et que le degré de détail et les types de données auxquelles on accède peuvent changer d'une étude à l'autre. Les données provenant de l'extérieur du Canada peuvent aussi constituer une source acceptable de preuves du contexte réel, mais il faut en déclarer les principales caractéristiques pour permettre à l'évaluateur de comprendre les forces et les limites des données et des preuves du contexte réel ainsi que leur généralisabilité et leur transférabilité au contexte canadien³³.

L'acceptabilité d'une source de données du contexte réel dépend de son adéquation par rapport à la question posée, de son degré d'accessibilité, de la version actuelle de la base de données et d'autres facteurs, parmi lesquels l'exhaustivité des données et leur précision. Il est donc impossible de fournir une liste de sources de données du contexte réel acceptables. Les éléments indiqués dans cette section aideront les évaluateurs à mieux comprendre les répercussions de l'utilisation d'une source de données du contexte réel particulière, notamment le contexte dans lequel ces données ont été recueillies ainsi que les forces et les limites des données. Les éléments à déclarer ci-dessous se rapportent à plusieurs des sections suivantes du présent document (notamment la section sur les participants); par conséquent, il est possible de se référer à la présente section lors de la déclaration et de la justification ultérieures de ces éléments.

Considérations et recommandations particulières

Toutes les sources de données

Décrire clairement et entièrement le contexte dans lequel les données sont recueillies. Celui-ci comprend le ou les emplacements géographiques, le système de santé ainsi que les périodes pendant lesquelles les données ont été recueillies. La description du système de santé doit comprendre sa structure globale (par exemple s'il existe un régime d'assurance médicaments universel), les modèles de soin (type et nombre de fournisseurs de soins de santé), les secteurs d'activité (soins primaires, hôpitaux, soins spécialisés, soins de longue durée), la taille de la population (y compris la proportion de la population incluse dans l'étude finale) ainsi que les structures de paiement (par patient ou par service, par exemple). Il convient de décrire toutes les périodes d'étude pertinentes, y compris les périodes de recrutement, d'exposition, de suivi et de collecte de données, s'il y a lieu. Si, en raison du contexte, certains éléments pertinents par rapport à la question de l'étude sont manquants, il convient de le préciser clairement. Par exemple, si la question de l'étude porte sur l'observance thérapeutique et que l'on ne dispose pas des données d'exposition au médicament pendant les périodes d'hospitalisation, il convient de l'indiquer.

Sources de données étrangères

Les sources de données provenant de l'extérieur du Canada peuvent être des sources de preuves du contexte réel acceptables, mais étant donné l'importance de la généralisabilité, il convient de décrire certains

éléments importants pour les études qui utilisent ces données. Il faut avant tout justifier la raison pour laquelle on n'a pas utilisé de données provenant du Canada, pourquoi on a choisi d'utiliser ces données précisément et en quoi elles correspondent aux objectifs et à la question de l'étude. De plus, il convient d'expliquer les répercussions de certains éléments du contexte de l'étude sur la généralisabilité de ses résultats à la population canadienne. Les caractéristiques démographiques des participants (âge, sexe, genre ou origine ethnique, par exemple) ainsi que l'incidence et la prévalence de la maladie, les facteurs de confusion et les modificateurs de l'effet du traitement (s'il y a lieu) doivent être inclus dans la justification de la transposition de données étrangères au contexte canadien. Il convient d'indiquer des renseignements contextuels sur le système de santé, comme les méthodes et les critères diagnostiques utilisés, les schémas thérapeutiques de référence dans le traitement des maladies d'intérêt et la mesure dans laquelle ces données figurent dans les sources de données proposées. Par ailleurs, il faut inclure une description des pratiques de prescription et d'utilisation, notamment les indications autorisées, les préparations et les doses du ou des traitements d'intérêt utilisées ailleurs qu'au Canada.

Il convient d'indiquer des renseignements au sujet de la commercialisation de l'intervention et des comparateurs d'intérêt ainsi que des principaux changements à leur utilisation tout au long de la période de l'étude dans un contexte étranger (notamment, les dates d'autorisation réglementaires, les restrictions de remboursement et les principaux changements des politiques ou des soins de santé [par exemple, pandémie de COVID-19]), en précisant leurs éventuelles différences avec le marché canadien.

Section 2 : Sommaire des recommandations

- Fournir les renseignements importants permettant de mettre la source de données en contexte, notamment :
 - le type de milieu de soins;
 - l'emplacement géographique.
- Décrire toutes les périodes de l'étude (dates), y compris la période de recrutement, d'exposition, de suivi et de collecte de données.
- Indiquer clairement les éléments de données manquants dans la collecte de données.
- Pour une étude proposant l'utilisation d'une source de données étrangère, fournir :
 - les raisons derrière le choix de la source de données;
 - une explication de l'éventuelle incidence de ces facteurs sur la généralisabilité des résultats de l'étude à la population du Canada;
 - des renseignements contextuels sur le système de santé;
 - une description des pratiques de prescription et d'utilisation;

- des renseignements sur l'utilisation et la commercialisation de l'intervention et des comparateurs d'intérêt tout au long de la période d'étude.

Section 3 : Caractéristiques techniques des données — accès, nettoyage, couplage

Vue d'ensemble

La plupart du temps, quand on utilise des données du contexte réel, de nombreuses étapes doivent être franchies pour avoir accès aux sources de données, les nettoyer et les coupler avant de pouvoir commencer l'analyse. Il existe des lignes directrices détaillées sur le contrôle de la qualité et de la provenance des données^{34,35}. Il est important d'indiquer la provenance des données pour confirmer leur crédibilité et pour assurer la pleine transparence des caractéristiques des données. La situation actuelle relativement à l'accès aux données est complexe en raison de nuances quant à leur propriété, aux règlements de confidentialité et aux droits de propriété intellectuelle qui peuvent empêcher la déclaration de l'ensemble des caractéristiques de ces données. Étant donné l'importance de la transparence dans le cadre de l'utilisation des preuves du contexte réel, on suggère de déclarer les caractéristiques les plus détaillées possibles. S'il devait manquer un des éléments se rapportant à la provenance des données, cela pourrait limiter l'interprétabilité de l'étude; si un tel cas devait se produire, il faudrait l'indiquer dans la liste des limites de l'étude.

Considérations et recommandations particulières

Accès aux données

Préciser dans quelle mesure les chercheurs ont eu accès aux données. Décrire brièvement la provenance des données (origine des données, responsable des données et principales transformations ayant eu lieu avant que les chercheurs y aient accès³⁵). Le responsable des données et la procédure utilisée pour y avoir accès doivent être indiqués, y compris si l'on a eu recours à un fournisseur ou un organisme gestionnaire de données, en précisant si d'autres chercheurs peuvent y accéder et si des coûts sont associés à l'accès aux données en général (ce qui aidera à évaluer dans quelle mesure il est possible de mener des études de confirmation des résultats obtenus). Les mêmes principes s'appliquent quant à l'accès aux registres de données. Il convient de décrire clairement toute différence entre les données sources et celles utilisées lors de l'analyse (échantillonnage ou suppression d'informations, notamment).

Nettoyage des données

Fournir des renseignements sur les méthodes de nettoyage de données employées dans l'étude. Décrire les transformations qu'ont subies les données pour tenir compte des données manquantes ou éliminer les valeurs aberrantes, les doublons ou les valeurs incohérentes. Fournir le code utilisé avec des commentaires

(ou donner la référence d'un code publié antérieurement) pour identifier les principaux paramètres opérationnels ou méthodologiques en lien avec les algorithmes de nettoyage de données. Si cette information n'est pas indiquée pour l'ensemble de la source de données, il est recommandé d'indiquer au moins les étapes suivies pour les données de l'étude analytique. Indiquer si les données ont été classées selon une structure de modèle de données communes (c'est-à-dire un ensemble uniforme de métadonnées ou de variables, tel que le modèle de l'OMOP [Observational Medical Outcomes Partnership]³⁶ ou le modèle de données de référence de l'ICIS³⁷). Les bonnes pratiques en matière de nettoyage de données non structurées (par exemple les remarques cliniques en texte libre) évoluent, puisqu'on utilise davantage ces données du contexte réel ces derniers temps. Les études qui s'appuient sur des données non structurées doivent se conformer aux bonnes pratiques actuelles d'utilisation de ces données^{35,38}.

Qualité des données

Préciser la qualité des données, y compris leur degré d'exhaustivité ainsi que la validité des algorithmes de nettoyage et des processus d'extraction et de transformation utilisés. Le degré d'exhaustivité des données représente le pourcentage d'entrées sans données manquantes à un moment donné³⁵. Décrire les opérations habituelles de vérification de la qualité des données ainsi que toute vérification interne et externe effectuée. Indiquer l'ampleur des données manquantes, des valeurs aberrantes ou des incohérences et qualifier la persistance des données (c'est-à-dire la mesure dans laquelle les valeurs des données restent accessibles au fil du temps³⁵). Décrire toute variabilité entre les sources de données et l'incidence des changements dans les données au fil du temps (par exemple, avant/après le début de la pandémie de COVID-19).

Couplage des données

Indiquer s'il y a eu un couplage entre bases de données à l'échelle des personnes, des établissements ou autre. Préciser si un consentement était nécessaire pour réaliser le couplage de données et, si oui, la manière dont il a été obtenu. Décrire les méthodes de couplage, notamment si ce couplage était déterministe ou probabiliste³⁹, les variables utilisées pour effectuer ce couplage et qui l'a effectué (le fournisseur de données ou l'analyste de l'étude, par exemple). Décrire l'efficacité du couplage de données (proportion de données ni couplées, ni appariées et variation de l'efficacité du couplage au fil du temps, notamment). Dans le cas de l'utilisation d'une approche en plusieurs étapes, préciser le nombre de personnes dont les données ont été couplées à chaque étape (si l'on a accès à de telles données) afin de mieux comprendre dans quelle mesure les données finales de l'étude sont représentatives de la population d'intérêt.

Autres recommandations

Décrire clairement toutes les méthodes utilisées pour la collecte des données, s'il y a lieu. Par exemple, dans le cas de l'utilisation de questionnaires ou de sondages, fournir une copie intégrale des formulaires de collecte de données (y compris l'enchaînement des questions). Si un consentement éclairé individuel était nécessaire pour participer à l'étude ou pour enregistrer les données personnelles dans un registre (pour son objectif propre), fournir le modèle du document de consentement; en l'absence de consentement éclairé, si la gestion des données est régie par des réglementations, décrire ces dernières ou les autorisations reçues.

Section 3 : Sommaire des recommandations

- Indiquer dans quelle mesure les chercheurs ont eu accès à la population de la base de données utilisée pour créer la population d'étude et décrire les aspects principaux de la provenance des données.
- Fournir des renseignements sur les méthodes de nettoyage de données employées dans l'étude. Indiquer le code utilisé, le cas échéant. Si cette information n'est pas fournie, fournir une justification.
- Indiquer si les données sont structurées à l'aide d'un modèle de données commun (Common Data Model).
- Décrire l'utilisation des données et le consentement à la diffusion des données. Fournir les documents de consentement, le cas échéant.
- Décrire les méthodes de collecte de données.
- Préciser la qualité des données et les mesures pertinentes pour l'évaluer.
- Décrire toute variabilité entre les sources de données et l'incidence des changements au fil du temps dans les données.
- Indiquer si les données ont été couplées, et par quelle méthode, le cas échéant.
- Préciser qui (p. ex. quelle organisation) a effectué le couplage des données, le cas échéant.
- Décrire les caractéristiques du couplage de données et le nombre de personnes appariées à chaque étape.

Section 4 : Sources de données, dictionnaire de données et variables

Vue d'ensemble

En plus de la description des caractéristiques techniques des données (accès, nettoyage et couplage) et afin de bien comprendre la méthodologie de l'étude et d'en faciliter la reproductibilité, il est tout aussi essentiel de décrire en toute transparence les sources des données utilisées pour mesurer toutes les variables. Si les données proviennent de différents emplacements géographiques ou établissements, leur disponibilité, continuité et exhaustivité peuvent varier; par conséquent, il est important de décrire les caractéristiques du milieu de soins ainsi que le contexte dans lequel les données ont été recueillies. Il est important de savoir qu'habituellement, on accède aux données du contexte réel par l'intermédiaire de fournisseurs de données publics, sans but lucratif ou privés ainsi que de dépositaires de données aux fins de recherche (par exemple, l'ICIS, Statistique Canada, l'ICES ou des registres). Par conséquent, il faut indiquer clairement et entièrement les noms, dates et/ou numéros de version des données extraites aux fins de recherche en plus des dates des recherches complémentaires de données, ainsi que les critères d'extraction appliqués pour créer les sous-ensembles de données, dans la mesure du possible. Pour chacune des variables d'intérêt, il est nécessaire



de connaître les sources, les méthodes de mesure et la validité des données, s'il y a lieu, afin de vérifier si ces données sont applicables à un contexte réel canadien.

Il est essentiel de connaître les méthodes utilisées pour définir les variables d'une étude reposant sur des données du contexte réel. Parmi les principales variables des études, on compte l'exposition, les critères d'évaluation, les facteurs de confusion possibles (covariables) et les modificateurs de la mesure de l'effet. Il est en particulier essentiel d'indiquer les périodes de rétrospection ainsi que toutes les définitions utilisées au fil du temps pour la mesure de ces variables. Les renseignements détaillés sur ces variables doivent être rassemblés dans un dictionnaire de données.

Considérations et recommandations particulières

Sources de données et contexte

Indiquer toutes les sources de données utilisées dans l'étude, y compris comment les données ont été obtenues, et justifier le choix de ces données. Préciser la version de la base de données utilisée et la date de la dernière mise à jour de cette base de données, si elle est accessible. Décrire les caractéristiques du milieu de santé, entre autres son emplacement géographique, le type de milieu de santé et le contexte de la collecte de données. Ces renseignements revêtent une importance particulière dans le cas d'une étude portant sur différentes régions entre lesquelles la disponibilité des données, par exemple de registres d'ordonnances, peut varier. Décrire clairement la continuité, la comparabilité et l'exhaustivité des données entre les différentes sources. Indiquer comment et pourquoi il pourrait manquer des données. Lors de l'utilisation des données ou registres de demandes de remboursement administratives, il est important d'indiquer le degré d'exhaustivité des données (c'est-à-dire la continuité de l'assurance médicaments), puisque les gens peuvent souscrire ou annuler différents régimes d'assurance selon leurs changements d'emploi ou dans d'autres circonstances. Consigner toute variation entre les sources de données (par exemple toute différence de disponibilité des données pour chaque patient ou entre différentes provinces). Préciser les sources de données utilisées pour chacune des principales variables d'intérêt de l'étude et expliquer brièvement si ces sources fournissent des mesures valides de la ou des populations à l'étude, des expositions, des critères d'évaluation et des principales covariables. En matière de registres, les chercheurs pourraient utiliser des outils comme REQueST (*Registry Evaluation and Quality Standards Tool*) afin de fournir des renseignements sur la qualité et le contenu du registre de données⁴⁰.

Extraction des données

Il est impératif de mentionner les noms, dates et/ou numéros de version de toutes les sources de données utilisées. Si l'on a appliqué des critères d'extraction afin de créer un sous-ensemble de données aux fins de la recherche, les décrire de façon détaillée afin de faciliter la compréhension de la création des cohortes. Les critères d'extraction doivent aussi comporter les plages de dates, puisque la continuité des données peut changer au fil du temps, en particulier dans les sources de données commerciales pour lesquelles les participants peuvent changer d'une année à l'autre. Le fait de disposer des critères explicites d'extraction facilite la reproductibilité et permet une vérification additionnelle du processus utilisé pour arriver à la



population finale de l'étude. Si cette information n'est pas accessible, il convient de faire une demande de renseignements complémentaires auprès du fournisseur de données et de l'inclure, si on a obtenu les renseignements.

Dictionnaire de données

Fournir un dictionnaire de données comprenant des renseignements sur les sources des données, la validité et les définitions de chaque variable, le cas échéant⁴¹. Inclure des renseignements sur le mode de collecte des différents types de données, le moment de leur collecte (y compris la période de rétrospection) et leur source (par exemple, diagnostics cliniques, examens, interventions, prescriptions). Il est important d'utiliser des noms et des définitions de variables les plus cohérents possibles. Indiquer comment les variables ont été encodées, enregistrées ou recueillies ainsi que la validation de la qualité de la variable, si on la connaît. Préciser les variables importantes qui n'étaient pas accessibles dans la source de données et justifier pourquoi elles n'ont pas été incluses. Il est important de savoir que l'absence de certains renseignements ou de certaines données pourrait limiter la capacité des évaluateurs de vérifier l'utilisation et l'à-propos de ces variables. En cas d'utilisation de plusieurs sources de données ou de plusieurs versions d'une même source de données, indiquer les différences d'encodage, d'enregistrement ou de collecte des données entre les différentes sources, et comment ces différences ont été lissées ou prises en compte. Préciser tous les processus d'assurance qualité en place lors de toute collecte de données primaires (y compris toute formation ou évaluation à l'insu). Le dictionnaire de données doit également comprendre tous les écarts effectués par rapport au protocole à priori de l'étude. Préciser comment les adaptations ont été autorisées et consignées avec les dates de chacune des modifications.

Types de variables et mesure de leur valeur

Préciser les périodes de rétrospection utilisées pour l'évaluation de chacune des principales variables d'intérêt (par exemple, pendant les 365 jours précédant la date de la première exposition). Des recommandations plus détaillées sur la mesure et la déclaration des expositions et des critères d'évaluation sont fournies dans les sections 6 et 7, respectivement. De façon générale, il faut définir les facteurs de confusion et les modificateurs de l'effet d'une intervention avant l'exposition, afin d'éviter tout ajustement pour des facteurs intermédiaires (facteurs entrant en jeu entre l'exposition et la manifestation du critère). Dans la description de la mesure des variables, indiquer si certaines variables pourraient varier dans le temps, en précisant de quelle manière et quand elles ont été redéfinies au regard des expositions variant dans le temps. Ce document ne porte pas sur la déclaration des exigences pour les analyses de modélisation prédictive ou de médiation, mais il convient de déclarer les variables prédictives et médiatrices (intermédiaires) de la même façon que tous les facteurs de confusion et modificateurs potentiels de l'effet de l'intervention.

Section 4 : Sommaire des recommandations

- Nommer et décrire toutes les sources de données, notamment la version et la date de la dernière mise à jour de la base de données.

- Décrire les caractéristiques du milieu de santé et le contexte de la collecte de données.
- Détailler la continuité et le caractère exhaustif des données.
- Indiquer les noms, dates et numéros de version relatifs aux extractions de données effectuées par le fournisseur ou l'organisation de données aux fins de la recherche.
- Fournir les critères de recherche ou d'extraction utilisés si les données sources sont un sous-ensemble des données du fournisseur ou de l'organisation, et préciser les plages de dates.
- Indiquer les sources de données pour chaque variable étudiée.
- Décrire la méthode employée pour mesurer les variables étudiées et indiquer si ces dernières ont été attestées ou validées chez la population étudiée.
- Fournir un dictionnaire de données comprenant des renseignements sur les sources des données, la validité ainsi que les définitions de chaque variable, le cas échéant.
- Préciser les définitions et les périodes de rétrospection pour toutes les variables.
- Indiquer si certaines variables pourraient varier dans le temps (p. ex. comment la variable pourrait changer dans le temps et quand elle a été redéfinie au regard des expositions variant dans le temps).
- Préciser les variables importantes qui n'ont pas pu être prises en compte et leur effet attendu sur les résultats de l'étude.
- Fournir des renseignements sur les écarts au protocole à priori dans la mesure des variables.

Section 5 : Participants

Vue d'ensemble

Pour savoir la mesure dans laquelle les résultats obtenus pour la population à l'étude sont généralisables à la population cible vue dans la pratique réelle et tenir compte des éventuels problèmes de biais de sélection, il est essentiel de connaître en détail les critères de sélection des participants. Décrire étape par étape toutes les méthodes et décisions ayant mené à l'obtention de la population finale de l'étude sur laquelle les analyses ont été effectuées (par exemple, échantillonnage aléatoire de la population source, critères d'inclusion et d'exclusion), et définir les principaux concepts (par exemple, groupes d'exposition, cas, témoins). Dans l'idéal, ces étapes devraient être schématisées (par exemple avec un « flux d'exclusion » indiquant les patients inclus ou exclus à chaque étape à partir de la population source et jusqu'à l'obtention de l'échantillon final d'analyse⁴²). Les chercheurs doivent décrire clairement tous les critères d'inclusion et d'exclusion utilisés pour obtenir la population à l'étude, chacun des critères d'exclusion étant dûment justifié.

Il est également essentiel de fournir une description détaillée des caractéristiques des participants à l'étude afin d'évaluer les facteurs de confusion ou biais potentiels, l'innocuité et l'efficacité des médicaments ou traitements d'intérêt et la généralisabilité des résultats obtenus. La déclaration exacte de ces caractéristiques est nécessaire pour déterminer chez qui un certain traitement peut être bénéfique ou, au contraire, dangereux. La déclaration du nombre de participants à chaque étape de l'étude doit être

accompagnée des raisons des pertes de suivi ou de l'arrêt de la participation, si on les connaît. Il est recommandé d'utiliser un support visuel ou une image pour représenter le nombre de participants à chacune des étapes de l'étude⁴². Décrire les comparaisons statistiques des caractéristiques des participants entre les différents groupes d'exposition, s'il y a lieu, ainsi que la quantité de données manquantes et ce qui a été fait à cet égard.

Considérations et recommandations particulières

Critères d'inclusion

Décrire tous les critères d'inclusion et l'ordre dans lequel ils ont été appliqués pour déterminer la population à l'étude. Préciser tous les éléments requis lors du recrutement pour l'admission à l'étude (par exemple participants ayant contribué à une source de données pendant une période précise) ou pourquoi ces éléments n'étaient pas nécessaires. Indiquer si les participants pouvaient être comptés une seule ou plusieurs fois dans la population à l'étude. Préciser s'il pouvait y avoir une suspension de la participation avant l'inclusion ou pendant la période de suivi. Indiquer si les critères d'inclusion et d'exclusion ont été appliqués pendant une certaine période (par exemple, période de rétrospection).

Expliquer en quoi la population à l'étude correspond à la population cible (c'est-à-dire les patients vus dans la pratique réelle). Préciser notamment les caractéristiques de la population à l'étude (tranche d'âge, sexe, genre, troubles comorbides, médicaments et tout autre facteur important) par rapport à celles de la population cible. Si la population à l'étude ne provient pas du Canada, les chercheurs doivent se rapporter aux recommandations de déclaration des sources de données étrangères figurant en section 2 (Contexte). Il convient également de préciser le caractère inclusif et représentatif de l'étude en matière de sexe ou de genre, d'origine ethnique et de toute autre caractéristique importante pour l'évaluation de la diversité de la population (conformément aux plus récentes orientations en la matière⁴³) et de souligner l'inclusion de groupes habituellement sous-représentés dans les études de recherche, dans la mesure du possible⁴³. Conformément aux autres normes et orientations internationales (voir l'[annexe 2](#)), préciser si possible tous les codes et algorithmes (codes de médicaments, de diagnostics, d'interventions et d'analyses de laboratoire, notamment) utilisés pour définir les critères d'inclusion et d'exclusion. Justifier l'absence de ces renseignements pour les variables d'inclusion et d'exclusion. Si jamais les codes ou algorithmes utilisés pour définir les variables de l'étude sont brevetés et ne peuvent pas être fournis, il est fortement recommandé aux chercheurs de fournir au moins un aperçu des concepts utilisés dans ces algorithmes ou de leurs différentes étapes. Indiquer si les codes et algorithmes utilisés pour définir les critères d'inclusion et d'exclusion ont déjà fait l'objet d'études de validation et citer ces études. Si une étude de validation a été menée à l'occasion de l'étude d'intérêt sans avoir été publiée par ailleurs, indiquer les méthodes et résultats détaillés de l'étude de validation.

Critères d'exclusion

Si un groupe particulier de patients a été exclu de l'étude, les chercheurs doivent justifier leur approche en expliquant de manière détaillée cette exclusion, l'ordre dans lequel les critères d'exclusion ont été appliqués

et en quoi cela limite l'interprétation des résultats de l'étude. Comme indiqué précédemment, tous les codes ou algorithmes utilisés pour définir les critères d'inclusion et d'exclusion doivent si possible être précisés, ainsi que les périodes calendaires d'évaluation de ces critères.

Études de cohortes

En plus des critères d'inclusion et d'exclusion mentionnés précédemment, il convient de préciser certains éléments se rapportant précisément au recrutement des participants à des études de cohorte. Ainsi, il convient d'indiquer s'il s'agit de cohortes de nouveaux utilisateurs⁴⁴ ou d'utilisateurs qui prenaient déjà le traitement au moment du début de la collecte de données ou de tout autre type de cohortes. On appelle nouvel utilisateur d'un médicament toute personne prenant ce médicament pour la première fois après une certaine période sans traitement (parfois appelée période de sevrage; par exemple, 180 jours sans recevoir l'intervention ou le médicament d'intérêt). Quand c'est possible, il est préférable d'utiliser une cohorte de nouveaux utilisateurs, puisque la période de suivi commence alors au même moment du cheminement thérapeutique pour tout le monde. Dans le cas des cohortes d'utilisateurs qui prenaient déjà le traitement d'intérêt, le suivi commence souvent à différents moments du cheminement thérapeutique, ce qui peut entraîner des problèmes comme le biais de prévalence (par exemple, certaines personnes peuvent avoir déjà présenté les résultats d'intérêt et arrêté le traitement avant le début de la période d'accumulation des données de l'étude⁴⁴). Si l'on choisit d'effectuer une étude de cohorte de nouveaux utilisateurs, préciser la période de rétrospection utilisée pour s'assurer que les participants étaient bien des nouveaux utilisateurs des traitements d'intérêt. Justifier le choix de tout autre type de cohorte.

Lors d'une analyse comparative, il est nécessaire de fournir les données sur l'effectif du ou des groupes d'exposition à chaque étape de la création des cohortes pour savoir comment la cohorte finale a été obtenue. Ces données comprennent le nombre de participants avant l'application des critères d'exclusion et à chaque étape du processus d'exclusion, ainsi que la taille de la population faisant l'objet de l'analyse. Décrire les critères d'appariement, s'il y a lieu, ainsi que le moment du début de la période de suivi (c'est-à-dire la date de référence, la date initiale ou la date d'entrée dans la cohorte). Préciser le moment de l'arrêt du suivi de chaque participant et les raisons de la censure ou si le suivi a été arrêté au moment de l'atteinte d'un critère d'évaluation ou de la survenue d'un premier évènement. En cas de censure, indiquer le nombre de participants de chacun des groupes d'exposition ayant fait l'objet d'une censure pour chacun des critères appliqués. Il est recommandé d'illustrer l'ensemble de ce processus afin de déclarer de façon claire la taille de l'échantillon à chaque étape.

Dans le cas des études de cohorte prospectives, décrire le processus de recrutement et expliquer en quoi la cohorte est raisonnablement représentative de la population cible. Indiquer tout groupe de patients qui ne serait pas représenté et expliquer les répercussions de l'absence d'inclusion de ces groupes sur la généralisabilité des résultats de l'étude.

Études cas-témoins et essais croisés

Comme pour les études de cohorte, il est nécessaire de déclarer certains éléments au sujet des participants et du plan d'étude utilisé dans les études cas-témoin et les essais croisés. Ainsi, il convient de décrire la

cohorte ou population source d'une étude cas-témoins nichée comme indiqué précédemment. Expliquer les méthodes utilisées pour évaluer les cas et choisir les témoins. Décrire et justifier la méthodologie de sélection des témoins, notamment les critères d'appariement utilisés et les méthodes d'échantillonnage appliquées, s'il y a lieu; indiquer le nombre de témoins pour chaque cas, si des outils de calibrage ont été utilisés et si certaines covariables étaient appariées strictement entre les cas et les témoins (le sexe, par exemple).

Participants à l'étude

Indiquer le nombre de participants à chaque étape de l'étude (participants pouvant être admissibles, dont l'admissibilité a été évaluée, dont l'admissibilité a été confirmée, inclus dans l'étude, ayant participé au suivi et dont les données ont été analysées^{20,21}). Envisager d'illustrer le flux de participants du début à la fin de l'étude dans un diagramme. À chaque étape, préciser les motifs de non-participation et/ou d'exclusion. Il serait bien de fournir un tableau de répartition indiquant la proportion de sujets perdus de vue au suivi et/ou exclus de l'analyse en précisant les causes de la perte de vue ou de l'exclusion. Présenter clairement les caractéristiques des participants à l'étude (démographiques, cliniques, déterminants sociaux de la santé, variables d'appariement, expositions et facteurs de confusion possibles, notamment), de préférence sous forme de tableaux (par exemple, un tableau des caractéristiques des patients). Se conformer aux recommandations des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) sur l'intégration appropriée du sexe et du genre en recherche⁴⁵. Si l'une ou l'autre de ces données sur les participants n'est pas accessible ou qu'il n'est pas possible de l'obtenir, expliquer pourquoi.

Description des participants

Comparer les caractéristiques des participants selon les traitements et les groupes d'exposition. Il sera essentiel d'indiquer le nombre de participants chez qui il manque des données pour chacune des variables (caractéristiques) d'intérêt. Inclure le nombre de participants pour chacune des analyses effectuées, le type d'analyse (par exemple en intention de traiter) ou si le groupe d'exposition d'une personne pouvait changer pendant le suivi (notamment pour les essais croisés). Pour chacune des analyses, il convient d'évaluer précisément les répercussions des exclusions. Lors de la comparaison des caractéristiques des patients entre les groupes, envisager l'utilisation de différences normalisées à la place de tests d'hypothèses, puisque les résultats de ces derniers dépendent fortement de la taille de l'échantillon⁴⁶⁻⁴⁸.

Section 5 : Sommaire des recommandations

- Préciser les critères d'inclusion utilisés pour déterminer la population à l'étude.
- Justifier les critères d'exclusion et leur éventuelle incidence sur l'interprétation globale de la recherche.
- Décrire les caractéristiques de la population à l'étude comparativement à la population cible au Canada.
- Fournir tous les codes et algorithmes utilisés pour définir les critères d'inclusion et d'exclusion, si possible.

- Préciser la période (p. ex. période de rétrospection) pour laquelle on a appliqué les critères d'inclusion et d'exclusion.
- Recommandations applicables à des plans d'étude précis :
 - Études de cohorte : fournir des renseignements relatifs à la cohorte analysée, notamment la définition des groupes d'exposition, les dates d'entrée et de sortie, les critères d'appariement, et la censure et le suivi.
 - Études de cohorte prospectives : décrire le processus de recrutement.
 - Études cas-témoin et essais croisés : fournir des détails sur l'évaluation des cas et des témoins, la population source pour les études nichées, les méthodes d'échantillonnage et les critères d'appariement.
- Indiquer le nombre de participants à chaque étape de l'étude et les motifs de non-participation. Envisager d'illustrer cette information dans un diagramme.
- Indiquer les caractéristiques des participants de l'étude. S'il n'est pas possible de le faire, expliquer pourquoi.
- Indiquer les données manquantes pour chaque variable étudiée.
- Comparer les groupes de traitement ou d'exposition.
- Préciser le nombre de participants dans chaque analyse et la stratégie d'analyse (p. ex. analyse selon le respect du protocole, analyse en intention de traiter) et fournir des renseignements sur le nombre ou la proportion de personnes exclues de chaque analyse et les motifs d'exclusion.

Section 6 : Définition de l'exposition et comparateurs

Vue d'ensemble

Dans les études de RWE, il est essentiel de définir clairement les expositions et les comparateurs utilisés, et de justifier ces définitions^{25,49}. Le terme « exposition » peut se rapporter à toutes sortes de traitements et de facteurs, y compris des médicaments, des dispositifs médicaux ou des interventions cliniques. La présente section porte essentiellement sur l'exposition à des médicaments ou à des dispositifs médicaux. Le fait de définir l'exposition permet aux évaluateurs de savoir si la définition d'une exposition est pertinente et complète. Le fait de définir les comparateurs leur permet de comprendre en quoi le choix de ces comparateurs permet de contrôler les facteurs de confusion, par gravité et par indication. Les définitions de l'exposition devraient comprendre notamment les sources de données dont provient l'information sur l'exposition, les éventuelles limites de ces sources pour repérer l'exposition (préciser par exemple les dates de début et de fin d'exposition) ainsi que les exigences détaillées des définitions de l'exposition (par exemple, exigence d'une certaine durée d'utilisation ou d'un certain nombre de renouvellements d'ordonnances pour un médicament). Pour chaque groupe de comparaison (ou période témoin dans le cas d'études dans

lesquelles les sujets sont leur propre témoin), il convient d'indiquer des renseignements sur le comparateur, les raisons du choix de ce comparateur particulier et les éventuels effets de ce choix sur les résultats de l'étude. Si aucun comparateur n'est utilisé, justifier ce choix. Préciser également si l'exposition (par exemple si une personne était dans le groupe d'intervention ou le groupe de comparaison) pouvait changer pendant la période de suivi et, si oui, de quelle manière et comment elle était mesurée. Enfin, inclure tout changement dans les habitudes d'utilisation relatives à l'exposition et au comparateur au fil du temps et leur éventuelle incidence sur les résultats de l'étude.

Considérations et recommandations particulières

Expositions

Définir les éléments nécessaires pour considérer qu'un patient a été exposé au traitement (par exemple, exposition unique, expositions multiples ou exposition continue) ainsi que les dates de début et de fin de l'évaluation de l'exposition. Par exemple, indiquer si l'exécution d'une seule ordonnance du médicament d'intérêt suffisait pour qu'une personne soit classée dans la catégorie « exposée », ou s'il fallait qu'elle ait renouvelé plusieurs fois cette ordonnance pour entrer dans cette catégorie. Préciser les sources de données dont provient l'information sur l'exposition, la validité des mesures de l'exposition (par exemple, la validité des demandes de remboursement pour mesurer la quantité réelle de médicament reçu par le patient), si possible, ainsi que les limites de cette source de données en matière de mesure de l'exposition d'intérêt. Décrire toutes les analyses complémentaires effectuées pour évaluer l'effet des changements de la définition de l'exposition sur les résultats de l'étude. Préciser la période de risque exposition-résultat (c'est-à-dire si des événements sont attribués à une exposition actuelle, antérieure, ancienne/nulle ou à l'exposition cumulative au médicament) et en quoi elle concorde avec la relation connue ou attendue entre l'exposition et le moment d'observation du résultat (résultat instantané, retardé, lien entre l'administration d'une dose et son effet).

Comparateurs

Préciser le comparateur utilisé et justifier ce choix. Dans cette justification, tenir compte des éléments de pondération clinique comme le rôle du comparateur dans le traitement (traitement de première ou de deuxième intention, par exemple) ainsi que les problèmes d'accès et les contraindications au traitement. Aborder notamment les éventuelles répercussions de l'utilisation de ce groupe de comparaison s'il ne comprend pas :

- un comparateur actif;
- un médicament servant à traiter la même maladie;
- des patients atteints d'une maladie du même ordre de gravité;
- des patients évalués pendant la même période que ceux de la cohorte exposée au traitement d'intérêt.

En cas d'utilisation d'un comparateur externe, comparer la population à l'étude et cette population externe et préciser toutes les hypothèses formulées quant à la comparabilité entre ces deux cohortes. Un comparateur externe est un groupe de comparaison généralement formé à partir de données du contexte réel, qui est comparé à un groupe de patients ayant participé à un essai clinique. On peut aussi le qualifier de « comparateur historique », « témoin externe » ou « témoin synthétique » (voir les documents récents sur l'utilisation des comparateurs externes dans les preuves du contexte réel et les bonnes pratiques en la matière⁵⁰⁻⁵³). De même, si le groupe de comparaison rassemble les mêmes personnes, mais à un moment précédant l'exposition (par exemple dans une étude de séries de cas dans laquelle les sujets sont leur propre témoin), expliquer si le risque relatif aux résultats pourrait présenter des différences importantes entre la période d'exposition et la période antérieure. Expliquer l'effet éventuel du remboursement du traitement ou de l'accès à d'autres médicaments sur la gravité de la maladie des patients du groupe de comparaison par rapport à ceux du groupe de traitement. Si aucun comparateur n'a été utilisé dans l'étude, expliquer pourquoi.

Autres considérations sur l'exposition et les comparateurs

Décrire, s'il y a lieu, comment le changement d'exposition (c'est-à-dire le changement de traitement au fil du temps) ou l'exposition à la fois au traitement et au comparateur ont été pris en compte. Indiquer également toutes les interventions concomitantes (traitements d'appoint, par exemple) et quantifier leur utilisation dans chacun des groupes. Expliquer comment les changements d'exposition ont été pris en compte pendant la période de suivi (par exemple, le suivi des personnes exposées porte-t-il sur les participants recevant le médicament [population traitée], les participants ayant déjà reçu le médicament [population en intention de traiter] ou toute autre définition de l'exposition). Il est recommandé d'effectuer des analyses de sensibilité pour vérifier l'effet d'une mauvaise classification de l'exposition sur les résultats de l'étude. Enfin, décrire tout changement important dans les habitudes d'utilisation relatives à l'exposition et au comparateur au fil du temps (par exemple changement d'accès aux traitements) et l'incidence de ces changements sur les résultats de l'étude. Préciser la méthodologie utilisée pour tenir compte de ces changements de traitement au fil du temps.

Section 6 : Sommaire des recommandations

- Définir les exigences des définitions de l'exposition (p. ex. exposition unique, multiple ou continue) et les dates de début et de fin de l'évaluation de l'exposition.
- Préciser les sources de données dont provient l'information sur l'exposition, ainsi que la validité et les éventuelles limites de la mesure de l'exposition.
- Préciser la période de risque exposition-résultat et expliquer en quoi elle concorde avec la relation connue ou attendue entre l'exposition et le moment d'observation du résultat.
- Si aucun comparateur n'est utilisé, justifier ce choix.
- Définir les groupes de comparaison (p. ex. comparateur actif, comparateur historique).
- Justifier le choix du comparateur, et indiquer les éventuels effets sur les résultats de l'étude.

- Décrire tout changement dans les habitudes d'utilisation relatives à l'exposition et au comparateur au fil du temps et leur éventuelle incidence sur les résultats. Préciser les méthodes utilisées pour tenir compte de ces changements, le cas échéant.
- Préciser de quelle façon les adaptations à l'intervention ou au comparateur ont été autorisées et consignées.

Section 7 : Critères d'évaluation

Vue d'ensemble

L'utilité du recours aux preuves du contexte réel dans les processus décisionnels relatifs à l'efficacité d'un traitement dépend fortement de la pertinence des critères d'évaluation par rapport à la question de l'étude. Il est également impératif que les données du contexte réel utilisées fournissent des valeurs valides de ces critères d'évaluation. Pour l'évaluation de toute étude de RWE, il est donc essentiel de savoir comment ces critères d'évaluation ont été définis et choisis. Le terme « critères d'évaluation » utilisé ici se rapporte aux critères d'évaluation des études dans toute leur diversité et peut comprendre des événements cliniques ou toute autre mesure pertinente quant à la maladie et la technologie de la santé étudiées. Cette section doit comporter des renseignements détaillés sur :

- les critères d'évaluation de l'étude et leur définition;
- les références permettant de confirmer la validité de ces définitions (y compris la force de l'association entre tout critère d'évaluation de substitution et les critères d'évaluation clinique correspondants, s'il y a lieu et qu'on la connaît);
- la justification de la pertinence des critères d'évaluation de l'étude pour la pratique réelle;
- la possibilité d'une erreur de classification des critères d'évaluation et la pertinence du moment de la mesure du critère d'évaluation par rapport à l'exposition aux traitements d'intérêt.

Considérations et recommandations particulières

Définition et validité des critères d'évaluation

Indiquer tous les critères d'évaluation retenus et préciser s'il s'agissait de critères principaux, secondaires ou exploratoires. Les critères d'évaluation exploratoires sont des événements importants d'intérêt clinique dont l'évaluation n'est pas suffisamment rigoureuse pour permettre de tirer des conclusions, mais dont l'inclusion permet d'explorer de futures hypothèses⁵⁴. Indiquer les critères d'évaluation qui ont été choisis à priori et à postériori. Mentionner et justifier tous les changements apportés au protocole prévu. Justifier le choix des critères d'évaluation de l'étude (par exemple, pertinence pour la pratique clinique, préoccupation quant à l'innocuité, consultation des patients ou des aidants, accessibilité des données), en citant les données probantes qui appuient ces justifications, s'il y en a (par exemple, le critère d'évaluation est pertinent sur le

plan clinique d'après les résultats d'une étude clinique antérieure). Aborder le cas des critères pertinents qui n'ont pas été retenus en justifiant ce choix.

Fournir les définitions de tous les critères d'évaluation étudiés⁵⁵. Si un critère a été évalué au moyen de données objectives comme des codes diagnostiques, la définition fournie doit préciser tous les codes ou algorithmes utilisés dans la définition des critères d'évaluation, si possible. Cette définition doit comporter les codes exacts utilisés pour désigner le diagnostic, le médicament, la procédure ou tout autre événement, préciser s'il s'agit de codes d'hospitalisation ou de consultation externe et indiquer s'il y avait un ordre à respecter dans l'application du code (par exemple, diagnostic primaire, secondaire ou ordre indifférent), selon le cas. Justifier l'absence de ces renseignements pour les variables évaluées. Si jamais les codes ou algorithmes utilisés pour définir les variables de l'étude sont brevetés et ne peuvent pas être fournis, il est fortement recommandé aux chercheurs de fournir au moins un aperçu global des concepts utilisés dans ces algorithmes ou de leurs différentes étapes.

Il est fortement recommandé d'indiquer la validité des mesures des critères d'évaluation. Si des études de validation des codes ou des algorithmes ont été menées (c'est-à-dire des études d'évaluation de la sensibilité ou de la spécificité du code ou de l'algorithme), indiquer leur référence ainsi que les caractéristiques de rendement et la population sur laquelle elles ont été effectuées. Dans la justification de la validité des critères d'évaluation, indiquer également s'il est possible de déterminer avec précision le moment du critère d'évaluation par rapport au début et à la durée de l'exposition ou à l'arrêt de l'exposition. Par exemple, le moment de la survenue d'un infarctus du myocarde peut probablement être déterminé avec plus de précision que celui de l'apparition de maladies plus insidieuses comme la démence ou le cancer. Si une étude de validation a été menée pour le critère d'évaluation d'intérêt mais n'a pas été publiée par ailleurs (p. ex. une étude interne), indiquer en détail la méthodologie ainsi que les résultats de cette étude de validation, dans l'idéal accompagnés de la sensibilité, de la spécificité et des valeurs prédictives positives associées à la définition du critère d'évaluation. Si la validité des critères d'évaluation a été vérifiée manuellement sur un échantillon de données, décrire la stratégie d'échantillonnage ainsi que la méthodologie de vérification de la validité. S'il n'existe aucune étude de validation de la définition des critères d'évaluation, justifier la raison pour laquelle le critère a été utilisé. Décrire toutes les mises à jour ou tous les changements des pratiques d'encodage ou de version des critères d'évaluation pendant la période de l'étude (par exemple, passage de la 9^e à la 10^e version des codes de la classification internationale des maladies), s'il y a lieu.

Si un résultat est rapporté par le patient ou par un observateur, préciser si cela a été fait à l'aide d'un outil validé et citer les études de validation⁵⁶. Si le critère d'évaluation n'a pas été mesuré à l'aide d'un outil validé, justifier pourquoi. Expliquer si le critère d'évaluation ou sa mesure pourrait dépendre du jugement clinique d'un médecin (par exemple, si le critère d'évaluation est de savoir si l'état d'un patient s'est amélioré selon l'avis du médecin). Si cela s'applique pour répondre à la question de l'étude, préciser également dans la présente section si les définitions des critères d'évaluation permettent d'en mesurer la gravité. Par exemple, dans une étude portant sur les hospitalisations pour cause de COVID-19, les chercheurs pourraient préciser s'il était possible d'évaluer les admissions aux soins intensifs. Expliquer si la gravité peut être différente selon les groupes de traitement, que cette gravité puisse être évaluée ou non.

Études d'évènements indésirables

Dans le cas des études portant sur les évènements ou réactions indésirables après l'administration d'un médicament, préciser si ces évènements ont été évalués ou validés à l'échelle individuelle (par exemple par l'examen des dossiers médicaux des patients par un spécialiste ne connaissant pas les expositions à l'étude, afin de tenter d'éliminer toute autre cause possible de l'évènement). Si c'est le cas, indiquer le nombre de cas ne pouvant pas être classés dans la catégorie « absence de l'évènement » ou « présence certaine de l'évènement » pour cause d'insuffisance des données (donc, le statut final étant « possible » ou « incertain »).

Choix des critères d'évaluation et critères d'évaluation de substitution

Il est recommandé de justifier le choix des critères d'évaluation selon leur place dans le parcours de causalité associé à l'exposition. Quand c'est possible, il est préférable d'utiliser des résultats cliniques (par exemple, évènements cardiovasculaires majeurs) plutôt que des critères d'évaluation de substitution (par exemple, changement touchant des valeurs d'analyses de laboratoire ou des biomarqueurs) comme critères d'évaluation principaux. Si on utilise un critère d'évaluation de substitution, indiquer la force de la relation entre ce critère de substitution et les critères d'évaluation cliniques pertinents (par exemple, l'association entre la diminution de la quantité de lipoprotéines de basse densité et la réduction du risque d'infarctus du myocarde). Choisir un critère d'évaluation de substitution bien établi et validé, si possible. Si un critère d'évaluation de substitution n'est pas validé, justifier son emploi (par exemple, aucun autre critère d'évaluation n'était applicable ou accessible pour l'étude). Si le critère d'évaluation principal de l'étude est un critère d'évaluation de substitution, essayer au minimum d'utiliser des critères d'évaluation secondaires cliniques. Afin de déclarer les résultats de façon normalisée, envisager l'utilisation d'un ensemble central de critères d'évaluation, s'il en existe un pour l'affection à l'étude⁵⁷. Cela permet d'améliorer la cohérence des déclarations de résultats ainsi que la comparabilité des études pour une affection particulière, tout en réduisant le risque de biais de déclaration sélective⁵³. Un ensemble central de critères d'évaluation créé avec différentes parties prenantes, parmi lesquelles des patients, des aidants et/ou des associations de patients, peut aider à s'assurer que les critères d'évaluation mesurés ou déclarés pour une affection particulière sont importants et centrés sur le patient.

Autres considérations sur les critères d'évaluation

Préciser explicitement si les critères d'évaluation ont été mesurés de la même manière dans le groupe de traitement et le groupe de comparaison. Expliquer s'il se peut que le critère d'évaluation soit mesuré différemment dans le groupe de traitement et le groupe de comparaison; cette explication doit notamment indiquer s'il pourrait être plus probable que des données soient manquantes ou invalides pour certains groupes d'exposition. Par exemple, les patients qui reçoivent un médicament par voie sous-cutanée au cabinet d'un médecin risqueraient davantage de signaler des évènements indésirables que les patients qui prendraient un médicament par voie orale à domicile. De même, les patients ayant de multiples facteurs de morbidité pourraient subir des analyses de laboratoire fréquemment, ce qui pourrait augmenter les chances de constater l'atteinte d'un critère d'évaluation dans ce groupe par rapport aux patients ayant moins de facteurs de morbidité. Parmi les autres éléments importants qui pourraient entraîner une différence

d'évaluation des critères entre les groupes, on compte les différences d'évènements cliniques intercurrents pendant la période de suivi, qui empêchent la mesure des critères d'évaluation, l'accessibilité aux soins, les habitudes de santé et connaissances en la matière ainsi que les différences géographiques entre les groupes d'exposition. Si le décès fait partie des critères d'évaluation, décrire clairement la source du signalement du décès et la façon dont le décès a été vérifié. Expliquer la raison pour laquelle on n'a pas utilisé un registre de décès validé pour la population d'intérêt (comme la Base canadienne de données de l'état civil), si c'est le cas.

Préciser si un critère d'évaluation témoin (servant de témoin négatif) a été utilisé. Un critère d'évaluation témoin est un critère dont les mesures ne devraient pas dépendre de l'intervention ou de l'exposition⁵⁸. Par conséquent, il ne devrait pas y avoir d'association entre le critère d'évaluation témoin et l'intervention ou l'exposition dans les résultats de l'étude. S'il existe une association entre l'exposition d'intérêt et le critère d'évaluation témoin, cela porte à croire que les résultats principaux de l'étude pourraient être la conséquence d'un biais. L'utilisation d'un critère d'évaluation témoin peut donc renforcer la confiance dans les résultats de l'étude. Par exemple, on pourrait envisager d'utiliser l'adoption de la vaccination antigrippale comme critère d'évaluation témoin dans une étude portant sur l'effet de l'utilisation des statines (par rapport à l'absence d'utilisation) sur le risque d'infarctus du myocarde. Si un critère d'évaluation témoin est utilisé, justifier l'absence de lien entre ce critère et l'exposition d'intérêt.

Section 7 : Sommaire des recommandations

- Fournir les définitions de tous les critères d'évaluation étudiés (principaux, secondaires et exploratoires), si possible.
- Justifier le choix des critères d'évaluation et traiter des critères pertinents qui n'ont pas été retenus. Envisager l'utilisation d'un ensemble central de critères d'évaluation, s'il en existe un pour l'affection à l'étude.
- Fournir des renseignements sur la validité de toutes les définitions des critères d'évaluation.
- Indiquer s'il est possible de déterminer avec précision le moment du critère d'évaluation (survenue d'un évènement).
- Indiquer si le critère d'évaluation étudié est un indicateur de substitution d'un résultat clinique (centré sur le patient) et, le cas échéant, préciser la force de la relation entre l'indicateur et les principaux critères d'évaluation cliniques d'intérêt.
- Aborder la possibilité de classification erronée des critères d'évaluation entre les groupes d'intervention.
- Indiquer si un critère d'évaluation témoin a été utilisé et justifier le choix de critère.

Section 8 : Biais, facteurs de confusion et modificateurs de l'effet ou effets de sous-groupes

Vue d'ensemble

Dans les analyses d'efficacité et d'innocuité, un biais est une erreur systématique entraînant une mauvaise estimation de l'association entre l'exposition et le critère d'évaluation. Contrairement aux ECR, dans les études de RWE, l'affectation à un groupe de traitement n'est pas contrôlée. Elle est donc souvent sujette à des facteurs de confusion ou à des biais liés à l'absence de répartition aléatoire pour l'exposition au traitement et au suivi des sujets dans la pratique clinique habituelle. Les biais et les facteurs de confusion sont des problèmes importants qui peuvent nuire à l'utilisation des preuves du contexte réel dans les processus décisionnels; les études doivent donc procurer des renseignements détaillés sur les biais potentiels et la méthodologie utilisée pour tenter de les éliminer ou de comprendre l'effet du biais sur les résultats de l'étude.

Le présent document n'a pas pour objet de fournir une description détaillée de chacun des types de biais, mais on peut trouver des descriptions complètes de la plupart des biais dans différentes sources^{59,60}. Pour résumer, les principaux types de biais que l'on peut trouver dans les études d'observation sont le biais d'information, le biais de sélection et le biais de confusion. Le biais d'information se produit lorsque les variables de l'étude (par exemple, les expositions ou les critères d'évaluation) sont mesurées différemment selon les groupes de traitement. Par exemple, un biais de temps d'immortalité pourrait se produire dans des preuves du contexte réel si la durée de suivi de l'étude ne permet pas que le critère d'évaluation se produise⁶¹. Un biais de sélection se produit quand l'inclusion, l'exclusion ou la rétention (suivi) des participants est différente entre les groupes d'exposition. Enfin, les facteurs de confusion sont des facteurs associés à l'exposition d'intérêt et au critère d'évaluation, et qui peuvent par conséquent conduire à des associations erronées entre le traitement d'intérêt et le critère d'évaluation dans la comparaison de différentes expositions à des médicaments ou à des dispositifs médicaux⁶².

Dans cette section, il est nécessaire d'effectuer une évaluation critique de l'étude et d'indiquer toutes les hypothèses formulées. Il convient de déclarer les différences de caractéristiques initiales entre les groupes de traitement et les biais possibles. Quand un risque de biais existe, expliquer la méthodologie appliquée (dans la tenue de l'étude ou l'analyse) pour y remédier ou tenir compte du biais. Indiquer explicitement s'il existe un risque de biais qui n'a pas pu être éliminé (par exemple l'absence d'un facteur de confusion important). Quelle que soit la méthodologie employée pour remédier à un biais ou en tenir compte, les chercheurs doivent expliquer comment ils estiment que chacun des biais, individuellement, pourrait exercer une influence sur les résultats (y compris son ampleur et si l'effet rapproche ou éloigne les résultats de la valeur nulle, si possible).

Une modification de l'effet se produit quand la mesure de l'association d'intérêt varie selon les valeurs d'une variable (par exemple, un rapport des cotes présentant 20 % de différence entre les hommes et les femmes³²). Étant donné le grand nombre et la diversité des personnes incluses dans les populations des études de RWE, il est possible d'étudier les modifications d'effet afin de repérer une hétérogénéité des effets d'un traitement et les sous-groupes dans lesquels les risques ou bénéfices du traitement d'intérêt pourraient être différents. Il faudrait au minimum vérifier les modifications de l'effet selon les principales variables démographiques (âge, sexe et origine ethnique) ainsi que tous les modificateurs de l'effet établis dans la documentation publiée.

Considérations et recommandations particulières

Biais

Décrire clairement toutes les mesures employées pour atténuer les éventuelles sources de biais, que ce soit dans le plan de l'étude (par exemple, restrictions ou appariements) ou dans les analyses statistiques. Décrire les hypothèses ou biais qui pourraient avoir influé sur le résultat des analyses (avec le sens de l'effet attendu). Le cas échéant, décrire la possibilité d'exclusion, de mesure d'exposition, de perte de suivi et de censure de l'information différentielles et les implications possibles. Les analyses de sensibilité utilisées pour tester des hypothèses *spécifiques* et les éventuels biais sont décrites plus en détail en section 11.

Facteurs de confusion

Préciser les variables que l'on a considéré être des facteurs de confusion potentiels de l'analyse. Indiquer s'il a été impossible de mesurer des facteurs de confusion possiblement importants ou pertinents, leurs effets attendus sur les résultats, le cas échéant, et si un couplage des données a été envisagé pour fournir des renseignements additionnels sur les facteurs de confusion éventuels manquants. Expliquer si certains facteurs de confusion ont été trouvés d'après leur relation avec l'exposition et le résultat (par exemple dans la documentation publiée ou d'après l'expertise clinique). Envisager l'utilisation d'un diagramme causal pour illustrer les facteurs de confusion qui pourraient avoir les plus forts liens avec les expositions et les résultats de l'étude⁶³. Les variables considérées comme des facteurs de confusion devraient idéalement être mesurées au moment de l'exposition ou avant afin d'éviter tout ajustement pour des facteurs intermédiaires (facteurs causés par l'exposition, qui par la suite causent le résultat⁶⁴). Si ces variables sont mesurées après le début de l'exposition, il faut indiquer clairement qu'il s'agit de valeurs de remplacement des variables avant l'exposition et leur utilisation doit être justifiée avec attention (c'est-à-dire qu'il faut expliquer pourquoi on peut s'attendre raisonnablement à ce qu'elles ne constituent pas des facteurs intermédiaires entre l'exposition et le résultat). Décrire la distribution des variables de confusion éventuelles parmi les groupes de traitement et indiquer dans quelle mesure elle est comparable au début de l'étude (par exemple par la méthode des différences moyennes standardisées). Indiquer si un facteur de confusion variable dans le temps a été envisagé, surtout si les participants pouvaient passer du groupe de traitement au groupe de comparaison ou vice-versa.

Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité sont des analyses menées dans l'intention de vérifier la robustesse des inférences obtenues à partir de l'estimateur principal par rapport aux éventuels écarts relatifs aux hypothèses sous-jacentes et aux limites des données⁶⁵. Ainsi, les analyses de sensibilité (parfois appelées analyses de stabilité) vérifient les hypothèses principales et les décisions sur lesquelles les résultats se fondent. Les analyses de sensibilité doivent vérifier la robustesse des estimations de l'effet en fonction des variations de l'exposition, des définitions des critères d'évaluation, des facteurs de confusion possiblement non mesurés et des limites des données sources. Il est fortement recommandé de vérifier les hypothèses principales sur lesquelles l'analyse principale et les résultats de l'étude se fondent à l'aide d'analyses de sensibilité. S'il n'est pas possible d'effectuer de telles analyses pour ces hypothèses, expliquer pourquoi.

Les analyses quantitatives des biais sont des analyses de sensibilité utilisant des méthodes d'estimation du sens, de l'amplitude et de l'incertitude des résultats d'une étude à cause de ses biais^{66,67}. Ces analyses présentent plusieurs avantages : elles permettent notamment de repérer les sources d'erreur systémique, d'évaluer les effets des biais sur les résultats de l'étude et de réduire le degré de confiance induite dans les résultats et les conclusions de l'étude^{53,68}. Pour en savoir davantage sur les méthodes et implications des analyses quantitatives des biais, consulter les documents de référence en la matière^{67,69}.

Indiquer toutes les méthodes utilisées pour réaliser les analyses de sensibilité, en précisant si chaque analyse a été définie à priori ou à postériori. Décrire l'objectif et la raison d'être de chaque analyse de sensibilité, en liant explicitement chaque analyse à une hypothèse ou un biais potentiel précis.

Modification de l'effet

Décrire tous les modificateurs connus ou potentiels de l'effet du traitement sur les résultats d'intérêt. Indiquer si des analyses de modification de l'effet ont été menées et quels étaient leurs objectifs, en précisant si elles avaient été définies à priori. Il est important de choisir et d'effectuer les analyses de modification de l'effet ou les analyses par sous-groupes pour une raison précise, comme des données probantes issues de la documentation publiée, des études antérieures ou un motif biologique. Décrire la méthodologie utilisée pour l'analyse des sous-groupes et de leurs interactions. Présenter les mesures de l'effet pour chacun des sous-groupes définis par les modificateurs. Si aucune analyse de modification de l'effet ou analyse par sous-groupes n'a été menée, expliquer pourquoi.

Section 8 : Sommaire des recommandations

- Décrire toutes les mesures employées pour atténuer les éventuelles sources de biais.
- Indiquer de quelle façon les éventuelles sources de biais pourraient influencer sur les critères d'évaluation des analyses.
- Préciser quelles variables ont été envisagées comme facteurs de confusion connus ou potentiels dans l'analyse.

- Décrire comment les facteurs de confusion ont été sélectionnés et indiquer si le choix a été guidé par un diagramme causal.
- Décrire et comparer la distribution des facteurs de confusion entre les groupes d'intervention au début de l'étude.
- Déclarer tout facteur de confusion n'ayant pas pu être mesuré et préciser l'effet prévu de chaque facteur sur les résultats de l'étude.
- Indiquer si un effet de confusion variable dans le temps a été envisagé; sinon, fournir une justification.
- Préciser les méthodes employées pour réaliser les analyses de sensibilité vérifiant les hypothèses principales et les limites des données; si aucune analyse de la sorte n'a été effectuée, expliquer ce choix.
- Préciser les modificateurs de l'effet connus ou potentiels.
- Décrire toute analyse de modification de l'effet ou analyse par sous-groupes réalisée et préciser si elle avait été définie à priori. Indiquer si ces analyses ont été choisies et réalisées pour une raison prédéfinie, comme des études antérieures ou des motifs biologiques. Si aucune analyse du genre n'a été effectuée, expliquer pourquoi ce n'était pas nécessaire.
- Si des analyses de modification de l'effet ou des analyses par sous-groupes ont été utilisées, décrire leur méthodologie et présenter les résultats séparément pour chaque sous-groupe.

Section 9 : Méthodes statistiques

Vue d'ensemble

Le choix des méthodes statistiques et les hypothèses d'analyse inhérentes peuvent avoir un effet important sur les résultats d'une étude; pourtant, les méthodes statistiques sont souvent mal documentées dans les études de RWE. L'objet de ces orientations n'est pas de recommander l'utilisation de certaines méthodes statistiques plutôt que d'autres; cette section porte plutôt sur les principes importants de déclaration des méthodes utilisées, en fonction de la question de l'étude, de la source des données et de toute autre caractéristique précise de l'étude. Lors de l'utilisation de statistiques, il est essentiel de déclarer en toute transparence la méthodologie utilisée pour obtenir les résultats. Pour assurer la transparence de l'analyse, le plus simple est de donner accès à tout ou partie du code d'analyse statistique utilisé. Si ce n'est pas possible, fournir une justification. Cette section devrait en plus donner suffisamment de détails sur les méthodes statistiques utilisées pour permettre une réplique de ses résultats, même sans le code, en théorie. Lors de l'élaboration des méthodes d'analyse statistique des critères d'évaluation principaux et secondaires, il convient d'appliquer le plus possible le principe de l'estimande⁶⁵. Les méthodes statistiques doivent être choisies à priori afin de s'assurer que le choix n'est pas dicté par les données à analyser. Noter tous les changements aux méthodes statistiques ainsi que les raisons de ces changements avant la réalisation des analyses. Il convient de préciser à priori les approches qui seront utilisées pour tenir

compte des événements cliniques intercurrents dans le cadre de définition de l'estimande⁷⁰ et des données manquantes. Il est également important de fournir des renseignements sur les analyses de sensibilité utilisées pour la vérification des hypothèses principales et des limites de l'étude. Enfin, il convient d'indiquer la précision des mesures de l'effet (par exemple avec les intervalles de confiance), puisque cette donnée fournit davantage de renseignements pour interpréter les résultats de l'étude que les seules estimations de signification statistique.

Considérations et recommandations particulières

Données statistiques générales

Indiquer tout logiciel utilisé pour les analyses statistiques, notamment le produit, la version et les réglages, s'il y a lieu. Donner accès au code d'analyse statistique utilisé afin de permettre une réplication de l'analyse, si possible. Si ce code ne peut être partagé, fournir une justification. Énumérer toutes les méthodes et tous les modèles statistiques utilisés et justifier ce choix. Indiquer si l'utilisation d'une autre méthode statistique aurait été plus appropriée et expliquer pourquoi cette méthode n'a pas été utilisée (par exemple en raison d'une petite taille d'échantillon). Par exemple, dans les études utilisant une analyse de régression, indiquer les variables incluses dans l'analyse et comment elles ont été utilisées dans les modèles (variables qualitatives, continues ou binaires par exemple). Décrire les méthodes utilisées pour choisir les variables (par exemple, critères de sélection des variables par étapes dans les modèles d'analyse multifactorielle, sélection des variables à priori). Énumérer toutes les méthodes statistiques utilisées pour tenir compte des facteurs de confusion et des données manquantes, s'il y a lieu.

Décrire exhaustivement les méthodes adéquates pour tenir compte des données manquantes, tant lors de l'analyse principale que lors des analyses de sensibilité visant à évaluer la robustesse des résultats obtenus. Décrire les méthodes utilisées pour tenir compte des données manquantes et, s'il y a lieu, vérifier les hypothèses des méthodes statistiques pour l'attribution d'une valeur aux données manquantes⁷¹⁻⁷³. L'adéquation des méthodes choisies dépend de nombreux facteurs, comme la qualité des modèles d'attribution de valeur et la taille de l'étude. Indiquer la méthodologie utilisée pour tenir compte des données manquantes et justifier ce choix. Indiquer clairement toutes les hypothèses formulées et si possible validées au sujet des données et des analyses (par exemple, distribution normale d'une variable). Par ailleurs, des analyses de sensibilité peuvent aider à évaluer certaines hypothèses statistiques.

Déclaration des méthodes statistiques

Décrire la méthodologie utilisée pour tenir compte des différences de durée de suivi entre les groupes d'exposition. Indiquer la méthodologie utilisée pour déterminer les facteurs de stratification et effectuer cette stratification. Préciser la méthodologie utilisée pour l'analyse des sous-groupes et de leurs interactions. En cas d'utilisation de coefficients de propension, indiquer la méthodologie d'élaboration de ces coefficients, les hypothèses sous-jacentes ou leurs variantes (par exemple, pondération inverse sur les probabilités d'être traité) ainsi que les détails de l'appariement, de l'élagage, de la pondération et des diagnostics liés aux

coefficients de propension (par exemple, histogrammes, comparaison de moyennes pondérées, distribution des coefficients de propension et/ou pondération inverse sur les probabilités d'être traité), le cas échéant. La méthode des variables instrumentales devrait être utilisée avec prudence, étant donné qu'elle exige des hypothèses fortes⁷⁴. Si cette méthode est utilisée, indiquer la méthodologie utilisée pour vérifier la validité de l'instrument⁷⁴. Décrire toutes les méthodes utilisées pour combiner les résultats de plusieurs études ou les résultats portant sur différentes populations, comme les méthodes de métaanalyse.

Signification statistique et précision des estimations

Indiquer les seuils de signification statistique utilisés. Les chercheurs ne devraient cependant pas s'en remettre uniquement à l'atteinte de ces seuils pour présenter et interpréter les résultats de l'étude⁷⁵. Il convient donc de quantifier la précision des estimations (au moyen d'intervalles de confiance, par exemple). Les auteurs ne devraient pas simplement décrire les résultats comme étant « statistiquement significatifs » ou « non significatifs », ni s'en remettre au seuil des valeurs p , mais plutôt indiquer la valeur p exacte, accompagnée d'une estimation de la précision, comme un intervalle de confiance. Enfin, comme la probabilité de repérer un effet significatif augmente avec le nombre de tests statistiques effectués⁷⁶, indiquer comment la multiplicité (c'est-à-dire les comparaisons multiples) a été prise en compte, le cas échéant.

Section 9 : Sommaire des recommandations

- Indiquer le logiciel utilisé pour les analyses statistiques, notamment le produit, la version et les outils analytiques utilisés (p. ex. macros).
- Donner accès au code d'analyse statistique utilisé; si ce code ne peut être partagé, fournir une justification.
- Énumérer toutes les méthodes statistiques utilisées et justifier le choix, notamment, selon le cas :
 - toutes les variables incluses dans les modèles de régression;
 - la méthode de sélection des variables aux fins des modèles de régression;
 - les méthodes utilisées pour tenir compte des facteurs de confusion;
 - les méthodes utilisées pour tenir compte des données manquantes;
 - la façon de tenir compte de la durée de suivi et des changements dans l'exposition;
 - les analyses par sous-groupes et la modification de l'effet;
 - la stratification, l'estimation des scores de propension et les hypothèses connexes, les méthodes de métaanalyse et la validité des variables instrumentales.
- Quantifier la précision de toutes les estimations au moyen d'intervalles de confiance.
- Indiquer le seuil de signification statistique utilisé.

Section 10 : Résultats de l'étude

Vue d'ensemble

La déclaration précise et transparente des résultats est essentielle à toute étude de RWE. En fin de compte, les résultats rapportés devraient répondre aux objectifs de l'étude et/ou confirmer les hypothèses décrites dans la méthodologie de l'étude. Ils devraient comprendre les mesures de l'effet estimé et leur précision (un intervalle de confiance à 95 %, par exemple) pour tous les critères d'évaluation principaux et secondaires, le cas échéant. En outre, il convient d'indiquer le nombre d'évènements ou les mesures synthèses des critères d'évaluation (ou des expositions dans le cas des études cas-témoins). Indiquer clairement les mesures de l'effet absolu et relatif, les estimations avant et après ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion et les mesures de précision (par exemple les intervalles de confiance à 95 %), s'il y a lieu. De plus, ces valeurs doivent être accompagnées des résultats des analyses par sous-groupes et des analyses de sensibilité ainsi que des interactions. S'il y a lieu, présenter clairement les analyses qui n'étaient pas prévues avant le début de l'étude comme étant des analyses à postériori.

Considérations et recommandations particulières

Déclaration des analyses principales

Les résultats déclarés doivent correspondre à la méthodologie et aux critères d'évaluation prédéfinis. Les critères d'évaluation doivent être déclarés de la même façon et dans le même ordre que lorsqu'ils ont été présentés dans la méthodologie de l'étude. Il est impératif de présenter les critères d'évaluation d'une étude de façon objective (c'est-à-dire sans utiliser de qualificatifs subjectifs comme « on a obtenu un bénéfice majeur »), en fournissant une description complète et précise des résultats obtenus. Résumer les résultats correspondant à chacun des objectifs et/ou chacune des hypothèses décrits dans la section portant sur la méthodologie de l'étude. Présenter tous les critères d'évaluation principaux et secondaires (et exploratoires, s'il y a lieu) par groupe de traitement ou d'exposition, les mesures de l'effet estimé et les mesures de précision (par exemple, intervalles de confiance à 95 %). En outre, il convient d'indiquer clairement le nombre d'évènements ou une synthèse des mesures de critères d'évaluation (ou des expositions dans le cas des études cas-témoins). Les intervalles de confiance sont des outils importants pour évaluer la précision des résultats de l'étude. Il faut donc les inclure, s'il y a lieu.

Pour les critères d'évaluation binaires, il est recommandé d'indiquer les mesures de l'effet absolues et relatives, y compris la mesure de la précision (par exemple, estimations de la durée médiane de survie et des rapports des risques instantanés dans le cas d'une analyse du temps écoulé avant la survenue d'un évènement) afin de faciliter l'interprétation des résultats et leurs répercussions, si c'est possible. Présenter les estimations ajustées et non ajustées, y compris la mesure de la précision et les facteurs de confusion utilisés dans l'ajustement, s'il y a lieu.

Déclaration des autres analyses

Il ne faut pas choisir les résultats que l'on déclare. Toutes les analyses préétablies effectuées (par exemple, analyses par sous-groupes, analyses de sensibilité, interactions) doivent être décrites avec les résultats obtenus, y compris les mesures de précision, s'il y a lieu. Décrire et présenter toutes les analyses non prévues réalisées de façon secondaire (non définies à priori), comme les analyses par sous-groupes ou l'examen d'autres catégories possibles d'exposition, en précisant qu'il s'agit d'analyses à postériori.

Section 10 : Sommaire des recommandations

- Résumer les principaux résultats (mesures de l'effet estimé, mesures de précision) concernant chaque objectif de l'étude ou hypothèse relative aux critères d'évaluation primaires et secondaires, et déclarer ces résultats pour chaque groupe de traitement ou d'exposition.
- Indiquer les nombres d'évènements ou les mesures synthèses des critères d'évaluations (ou expositions dans une étude cas-témoins).
- Indiquer les mesures de l'effet absolu et relatif pour les critères d'évaluation binaires, y compris la mesure de précision.
- Indiquer les plages de valeur utilisées lorsque des variables continues sont catégorisées, et envisager la conversion des estimations du risque relatif en risque absolu.
- Présenter les estimations ajustées et non ajustées, y compris la mesure de précision et les facteurs de confusion utilisés dans l'ajustement.
- Décrire toute autre analyse prédéfinie réalisée (p. ex. analyses par sous-groupes, interactions, analyses de sensibilité).
- Décrire les éventuelles analyses non prévues réalisées de façon secondaire (non définies à priori) et indiquer qu'il s'agit d'analyses exploratoires.
- Éviter la déclaration sélective des résultats.

Section 11 : Interprétation et généralisabilité

Vue d'ensemble

L'interprétation des résultats de toute étude de RWE se doit d'être réfléchie et équilibrée. Analyser les résultats principaux, secondaires et exploratoires de l'étude, y compris les analyses ajustées et non ajustées. Aborder l'incidence des limites de l'étude (biais, facteurs de confusion ou données manquantes, notamment) sur l'interprétation des résultats. Cette section doit également comporter une discussion sur les résultats de l'étude par comparaison à ceux d'autres études comparables et à d'autres données probantes pertinentes. Interpréter de façon réaliste les répercussions cliniques des résultats à la lumière de la documentation publiée récente. Même si les études de RWE portent souvent sur un large échantillon de patients, ce qui pourrait signifier une meilleure généralisabilité, cette section doit aussi présenter des éléments à



considérer relativement à généralisabilité des résultats de l'étude au contexte canadien précisément. Enfin, il convient de souligner toute participation des patients et/ou des aidants qui appuierait l'interprétation et la généralisabilité des résultats de l'étude au contexte canadien^{77,78}.

Considérations et recommandations particulières

Interprétation des résultats de l'étude

Interpréter les résultats de l'étude en résumant les principaux résultats des analyses principales et secondaires définies à priori et à postériori. S'assurer de ne pas déduire indument de relation de causalité d'une association entre deux variables. Présenter une interprétation globale des résultats en fonction des objectifs et des limites de l'étude, des résultats d'autres études comparables et de toute autre donnée probante pertinente. Préciser les conséquences pour la pratique clinique (importance clinique) en plus de la signification statistique. Résumer également les principaux résultats et interpréter les constatations découlant des résultats ajustés et non ajustés, s'il y a lieu, et aborder la précision des mesures de l'effet estimé. Expliquer les approches utilisées tout au long de l'étude pour atténuer l'incidence des biais potentiels, des erreurs de classification et/ou de l'hétérogénéité des données sur ses résultats, afin d'en permettre une interprétation clinique adéquate. Par exemple, décrire la méthodologie et les hypothèses d'analyse de la sensibilité des inférences par rapport aux données manquantes. Enfin, interpréter les résultats des études d'événements indésirables en lien avec leur incidence sur le rapport avantage-risque du produit étudié, le contexte clinique du problème d'innocuité et le plan de gestion des risques du produit, le cas échéant.

Généralisabilité

Aborder la généralisabilité (validité externe) des résultats de l'étude en fonction de la source des données, des caractéristiques de la population finale de l'étude par comparaison avec la population du Canada, des considérations en matière d'équité et de diversité des participants⁴³ et des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude. Préciser si certains groupes de participants ne sont pas bien représentés (ou, inversement, sont surreprésentés), et si c'est le cas, l'incidence possible de la sous-représentation ou surreprésentation de ces groupes sur la généralisabilité des résultats de l'étude. De plus, lors des discussions sur la généralisabilité des résultats de l'étude, les chercheurs devraient tenir compte de l'éventuelle variation de la qualité des soins ou de l'accès à l'intervention, puisque ces éléments pourraient avoir une incidence sur la validité externe des résultats de l'étude. Analyser les résultats de l'étude à la lumière des différences constatées entre l'échantillon d'analyse et le système de santé du Canada pour ce qui est du cheminement thérapeutique ou des milieux soins, puisque cela pourrait avoir un effet sur la pertinence des résultats en contexte canadien.

Section 11 : Sommaire des recommandations

- Présenter une interprétation des résultats primaires et secondaires de l'étude, selon le cas.
- Interpréter les constatations découlant des résultats ajustés et non ajustés, selon le cas.
- Aborder la précision des mesures de l'effet.

- Aborder l'incidence possible des éventuels biais et de la sensibilité des hypothèses sur les résultats et leur interprétation.
- Aborder les répercussions des résultats pour la pratique clinique, notamment le rapport avantage-risque du traitement, le cas échéant.
- Interpréter les résultats de l'étude à la lumière de la documentation publiée récente.
- Aborder la généralisabilité (validité externe) des résultats de l'étude à la population du Canada.

Section 12 : Limites

Vue d'ensemble

Toutes les études comportent des limites qui doivent être abordées. Cette section porte principalement sur les limites mentionnées précédemment dans le présent document (par exemple, les limites des données mentionnées en section 3). Il convient également d'y indiquer les limites des données, de la taille de l'échantillon, de la généralisabilité et de l'importance clinique des résultats, en plus des analyses habituelles des biais et des facteurs de confusion. Indiquer toutes les limites; expliquer en quoi chacune pourrait modifier les résultats de l'étude ou leur interprétation.

Considérations et recommandations particulières

Limites des données

Expliquer les conséquences de l'utilisation de données qui n'ont pas été créées ou recueillies précisément pour répondre aux questions de l'étude. Par exemple, décrire la mesure dans laquelle les bases de données choisies reflètent adéquatement l'exposition au médicament d'intérêt. Analyser les limites découlant de l'utilisation de variables construites à partir de différentes données (qu'elles soient structurées ou non structurées) ou provenant de différentes sources de données couplées (par exemple, taux de réponse, données manquantes ou incomplètes et attribution de valeurs nécessaires).

Biais et facteurs de confusion

Analyser les sources de biais potentiels ou d'imprécision, ainsi que le sens ou l'ampleur de leur effet sur les résultats de l'étude. Aborder les erreurs de classification, les facteurs de confusion non mesurés, les données manquantes et la variation de l'admissibilité au fil du temps, le cas échéant. Expliquer en quoi l'existence potentielle de facteurs de confusion selon les indications, les contraindications ou la gravité de la maladie, de biais de sélection ou de toute autre forme de biais déclaré dans la section 8 pourrait expliquer l'obtention des résultats de l'étude. Indiquer explicitement si les résultats obtenus sont plausibles d'après l'ampleur de l'effet observé, le plan et les limites de l'étude, et s'il est possible qu'ils soient attribuables à un biais, au hasard ou à la confusion. Aborder également la plausibilité des résultats à l'aide d'un cadre de



causalité comme les critères de Bradford Hill⁷⁹ (par exemple, temporalité, relation dose-effet, plausibilité biologique, cohérence).

Autres limites

Aborder la précision des résultats de l'étude et indiquer si l'imprécision représente une limite des résultats. Indiquer si les résultats observés sont pertinents sur le plan clinique, indépendamment de leur signification

Références

1. Ahead of the curve: shaping future-ready health systems. Ottawa (ON): CADTH; 2022: https://strategicplan.cadth.ca/wp-content/uploads/2022/03/cadth_2022_2025_strategic_plan.pdf. Accessed 2023 Mar 28.
2. Elements of real world data/evidence quality throughout the prescription drug product life cycle. Ottawa (ON): Government of Canada; 2020: <https://www.canada.ca/en/services/health/publications/drugs-health-products/real-world-data-evidence-drug-lifecycle-report.html>. Accessed 2023 Mar 28.
3. CADTH. Real-world evidence: a primer. 2022; <https://www.cadth.ca/real-world-evidence-primer>, 2022 Oct 7.
4. Government of Canada. Optimizing the use of real world evidence to inform regulatory decision-making: health products and food branch notice. 2019; <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/announcements/optimizing-real-world-evidence-regulatory-decisions.html>, 2022 Oct 7.
5. Plamondon G. State of knowledge: integration of real-world data and evidence to support decision-making in the pharmaceutical sector. Québec (QC): INESSS; 2022: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Real_world_data_SK.pdf. Accessed 2022 Oct 7.
6. Sobel R, Girman C, Ehrenstein V, Nyberg F, Soriano-Gabarró M, Toh D. ISPE's position on real-world evidence (RWE). Bethesda (MD): International Society for Pharmacoepidemiology; 2020: <https://pharmacoepi.org/pub/?id=136DECF1-C559-BA4F-92C4-CF6E3ED16BB6>. Accessed 2022 Oct 7.
7. Capkun G, Corry S, Dowling O, et al. Can we use existing guidance to support the development of robust real-world evidence for health technology assessment/payer decision-making? *Int J Technol Assess Health Care*. 2022;38(1):e79. [PubMed](#)
8. Ali MS, Prieto-Alhambra D, Lopes LC, et al. Propensity Score Methods in Health Technology Assessment: Principles, Extended Applications, and Recent Advances. *Front Pharmacol*. 2019;10:973. [PubMed](#)
9. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1887-1892. [PubMed](#)
10. Yuan H, Ali MS, Brouwer ES, et al. Real-World Evidence: What It Is and What It Can Tell Us According to the International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) Comparative Effectiveness Research (CER) Special Interest Group (SIG). *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104(2):239-241. [PubMed](#)
11. Berger ML, Sox H, Willke RJ, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(9):1033-1039. [PubMed](#)
12. Murphy G, de Léséleuc L, Kaunelis D, Adcock L. Use of real-world evidence in single-drug assessments. (*Environmental scan no. 74*). Ottawa (ON): CADTH; 2018: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/es0323-rwe-in-single-drug-appraisal.pdf>. Accessed 2022 Oct 7.
13. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ*. 2015;350:h2147. [PubMed](#)
14. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(5):464-475. [PubMed](#)
15. Hernán MA, Robins JM. *Causal Inference. What If*. Boca Raton (FL): Chapman & Hall/CRC; 2020.
16. Guyatt G RD, Meade MO, Cook DJ. eds. *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*. New York (NY): McGraw Hill; 2015: <https://jamaevidence.mhmedical.com/content.aspx?bookid=847§ionid=6903071><https://jamaevidence.mhmedical.com/content.aspx?bookid=847§ionid=69030714>. Accessed 2022 Aug 30.
17. Consort. Transparent reporting of trials. 2010; <http://www.consort-statement.org/>. Accessed 2022 Aug 31.
18. Equator Network. Enhancing the quality and transparency of health research. [no date][no date]; . Accessed 2022 Aug 31.
19. Prisma. Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. 2020; <https://www.prisma-statement.org/>. Accessed 2022 Aug 31.

20. STROBE. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology. 2022; <https://www.strobe-statement.org/>. Accessed 2022 Aug 31.
21. RECORD. REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected data: Record-PE checklist. 2019; <https://www.record-statement.org/checklist-pe.php>. Accessed 2022 Aug 31.
22. Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol*. 2016;183(8):758-764. [PubMed](#)
23. Hernan MA, Wang W, Leaf DE. Target Trial Emulation: A Framework for Causal Inference From Observational Data. *JAMA*. 2022;328(24):2446-2447. [PubMed](#)
24. Hernán MA, Sauer BC, Hernández-Díaz S, Platt R, Shrier I. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *J Clin Epidemiol*. 2016;79:70-75. [PubMed](#)
25. Wang SV, Pinheiro S, Hua W, et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies. *BMJ*. 2021;372:m4856. [PubMed](#)
26. Wang SV, Pottgård A, Crown W, et al. HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of hypothesis evaluating real-world evidence studies on treatment effects: A good practices report of a joint ISPE/ISPOR task force. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023;32(1):44-55. [PubMed](#)
27. Center for Open Science. Real world evidence registry. 2023; <https://osf.io/registries/rwe/discover>. Accessed 2023 Apr 3.
28. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. 2023; <https://clinicaltrials.gov/>. Accessed 2023 Apr 3.
29. The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register). Amsterdam (NL): European Medicines Agency; 2023: <https://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>. Accessed 2023 Apr 3.
30. Canadian Institutes of Health Research. Strategy for Patient-Oriented Research - Patient Engagement Framework. <https://cihr-irsc.gc.ca/e/48413.html>. Accessed 2023 May 4.
31. Oehrlein E, Schoch S, Burcu M, et al. Developing Patient-Centered Real-World Evidence: Emerging Methods Recommendations From a Consensus Process. *Value in Health*. 2023;26. [PubMed](#)
32. International Committee of Medical Journal Editors. Defining the Role of Authors and Contributors. 2023; <https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>. Accessed 2023 Apr 20.
33. Jaksa A, Arena PJ, Chan KKW, Ben-Joseph RH, Jónsson P, Campbell UB. Transferability of real-world data across borders for regulatory and health technology assessment decision-making. *Front Med*. 2022;9. [PubMed](#)
34. Kahn MG, Callahan TJ, Barnard J, et al. A Harmonized Data Quality Assessment Terminology and Framework for the Secondary Use of Electronic Health Record Data. *EGEMS (Wash DC)*. 2016;4(1):1244. [PubMed](#)
35. Daniel G, Silcox C, Bryan J, McClellan M, Romine M, Frank K. Characterizing RWD quality and relevancy for regulatory purposes. Washington (DC): Duke-Margolis Center for Health Policy; 2018: https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2020-03/characterizing_rwd.pdf. Accessed 2022 Aug 20.
36. The Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model Working Group. Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) Common Data Model. 2023; <https://ohdsi.github.io/CommonDataModel/>. Accessed 2023 Mar 28.
37. CIHI Reference Data Model Toolkit. Ottawa (ON): Canadian Institute for Health Information; 2022: <https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/cihi-reference-data-model-toolkit-en.pdf>. Accessed 2023 Apr 3.
38. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 10). EMA/95098/2010.
39. Sayers A, Ben-Shlomo Y, Blom AW, Steele F. Probabilistic record linkage. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):954-964. [PubMed](#)
40. Guilhaume C. A tool to assess the registries quality: The Registry Evaluation and Quality Standards Tool (REQueST). *Eur J Public Health*. 2021;31(Supplement_3).
41. Center for Open Science. How to make a data dictionary. 2022; <https://help.osf.io/article/217-how-to-make-a-data-dictionary>. Accessed 2023 Mar 28.

42. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Consort Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med.* 2010;152(11):726-732. [PubMed](#)
43. Coe I, Gaensler B, Ghose S, Kerr J, Ronksy J, Smith M. Guide for applicants: considering equity, diversity and inclusion in your application. Ottawa (ON): Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada; 2017: https://www.nserc-crsng.gc.ca/doc/EDI/Guide_for_Applicants_EN.pdf. Accessed 2022 Oct 7.
44. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol.* 2003;158(9):915-920. [PubMed](#)
45. Canadian Institutes of Health Research. Key considerations for the appropriate integration of sex and gender in research. 2019; <https://cihr-irsc.gc.ca/e/50835.html>. Accessed 2023 Mar 28.
46. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med.* 2009;28(25):3083-3107. [PubMed](#)
47. Mamdani M, Sykora K, Li P, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. *BMJ.* 2005;330(7497):960-962. [PubMed](#)
48. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *Am Stat.* 2016;70(2):129-133.
49. Mustafina RH. Enhancement of the radiation effect by fibrinolysin and quantitative pattern of the change of tumor radiosensitivity. *Neoplasma.* 1984;31(3):263-269. [PubMed](#)
50. Carrigan G, Bradbury BD, Brookhart MA, et al. External Comparator Groups Derived from Real-world Data Used in Support of Regulatory Decision Making: Use Cases and Challenges. *Curr Epidemiol Rep.* 2022;9(4):326-337.
51. Gray CM, Grimson F, Layton D, Pocock S, Kim J. A Framework for Methodological Choice and Evidence Assessment for Studies Using External Comparators from Real-World Data. *Drug Saf.* 2020;43(7):623-633. [PubMed](#)
52. Han B, Zhan J, John Zhong Z, Liu D, Lindborg S. Covariate-adjusted borrowing of historical control data in randomized clinical trials. *Pharm Stat.* 2017;16(4):296-308. [PubMed](#)
53. National Institute for Health and Care Excellence. NICE real-world evidence framework. 2022: <https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9/resources/nice-realworld-evidence-framework-pdf-1124020816837>. Accessed 2023 Apr 20.
54. Mercon K, Lallingeer K, Mahendraratnam N, et al. A roadmap for developing study endpoints in real world settings. Washington (DC): Duke-Margolis Center for Health Policy; 2020: <https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2020-08/Real-World%20Endpoints.pdf>. Accessed 2022 Oct 27.
55. Velentgas P DN, Nourjah P, Smith SR, Torchia MM, eds. Developing a protocol for observational comparative effectiveness research: a user's guide. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2013: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK126190/>. Accessed 2023 Apr 3.
56. Johnston BC PD, Devji T, et al. Chapter 18: Patient-reported outcomes. In: Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)*. London (GB): Cochrane; 2022: <https://training.cochrane.org/handbook>. Accessed 2022 Oct 27.
57. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, et al. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials.* 2012;13:132. [PubMed](#)
58. Arnold BF, Ercumen A. Negative Control Outcomes: A Tool to Detect Bias in Randomized Trials. *JAMA.* 2016;316(24):2597-2598. [PubMed](#)
59. Rothman K, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
60. Strom BL, Kimmel SE, Hennessey S. *Pharmacoepidemiology*. Sixth ed. New York (NY): John Wiley & Sons Ltd; 2019.
61. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2008;167(4):492-499. [PubMed](#)
62. Kyriacou DN, Lewis RJ. Confounding by Indication in Clinical Research. *JAMA.* 2016;316(17):1818-1819. [PubMed](#)
63. VanderWeele TJ, Robins JM. Directed acyclic graphs, sufficient causes, and the properties of conditioning on a common effect. *Am J Epidemiol.* 2007;166(9):1096-1104. [PubMed](#)

64. Corraini P, Olsen M, Pedersen L, Dekkers OM, Vandenbroucke JP. Effect modification, interaction and mediation: an overview of theoretical insights for clinical investigators. *Clin Epidemiol*. 2017;9:331-338. [PubMed](#)
65. ICH E9(R1) Expert Working Group. ICH E9(R1) estimands and sensitivity analysis in clinical trials. Geneva (CH): International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2021: https://database.ich.org/sites/default/files/E9%28R1%29%20Training%20Material%20-%20PDF_0.pdf. Accessed 2022 Oct 25.
66. Gustafson P. *Measurement Error and Misclassification in Statistics and Epidemiology Impacts and Bayesian Adjustments*. Boca Raton (FL): Chapman & Hall/CRC; 2004.
67. Lash TL, Fox MP, Fink AK. *Applying Quantitative Bias Analysis to Epidemiologic Data*. New York (NY): Springer; 2009.
68. Lash TL, Fox MP, MacLehose RF, Maldonado G, McCandless LC, Greenland S. Good practices for quantitative bias analysis. *Int J Epidemiol*. 2014;43(6):1969-1985. [PubMed](#)
69. Lash TL, Fox MP, Cooney D, Lu Y, Forshee RA. Quantitative Bias Analysis in Regulatory Settings. *Am J Public Health*. 2016;106(7):1227-1230. [PubMed](#)
70. Luijken K, van Eekelen R, Gardarsdottir H, Groenwold RHH, van Geloven N. Tell me what you want, what you really really want: Estimands in observational pharmacoepidemiologic comparative effectiveness and safety studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023(epub ahead of print). [PubMed](#)
71. van Buuren S. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Stat Methods Med Res*. 2007;16(3):219-242. [PubMed](#)
72. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011;30(4):377-399. [PubMed](#)
73. Carpenter JR, Kenward MG, White IR. Sensitivity analysis after multiple imputation under missing at random: a weighting approach. *Stat Methods Med Res*. 2007;16(3):259-275. [PubMed](#)
74. Davies NM, Smith GD, Windmeijer F, Martin RM. Issues in the reporting and conduct of instrumental variable studies: a systematic review. *Epidemiology*. 2013;24(3):363-369. [PubMed](#)
75. Halsey LG. The reign of the p-value is over: what alternative analyses could we employ to fill the power vacuum? *Biol Lett*. 2019;15(5):20190174. [PubMed](#)
76. Ranganathan P, Pramesh CS, Buyse M. Common pitfalls in statistical analysis: The perils of multiple testing. *Perspect Clin Res*. 2016;7(2):106-107. [PubMed](#)
77. CADTH. CADTH framework for patient engagement in health technology assessment. 2022; <https://www.cadth.ca/cadth-framework-patient-engagement-health-technology-assessment>. Accessed 2022 Oct 7.
78. Canadian Institutes of Health Research. Canada's Strategy for Patient-Oriented Research: improving health outcomes through evidence-informed care. 2012; <https://cihr-irsc.gc.ca/e/44000.html>. Accessed 2023 Apr 25.
79. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58(5):295-300. [PubMed](#)

Annexe 1 : Méthodologie

Méthodologie

Le document d'orientation a été élaboré en trois étapes. La première étape visait à mettre à profit et à compléter deux analyses de l'environnement portant sur les preuves du contexte réel (RWE, de l'anglais *real-world evidence*) internationales^{5,12} ainsi qu'un processus de cartographie des données probantes, afin de sélectionner les éléments pouvant être inclus dans les orientations. Au cours de la deuxième étape, un panel d'experts de la méthodologie a pris part à un processus adapté suivant la méthode Delphi afin de sélectionner les recommandations à inclure dans la version finale du document, d'ajouter des éléments pertinents au besoin et d'inclure des considérations d'application des recommandations ainsi que des considérations particulières au contexte canadien, selon les cas. Une consultation des parties prenantes et un sondage auprès du panel d'experts de la méthodologie ont ensuite eu lieu lors de la troisième étape afin de finaliser le document en fonction des rétroactions du public et des parties prenantes.

Étape 1, 1^{re} partie : Repérage des documents portant sur les preuves du contexte réel

On a commencé par rassembler les articles relatifs aux orientations des agences gouvernementales tant canadiennes qu'étrangères, aux outils de déclaration et aux politiques générales en matière de données du contexte réel (RWD, de l'anglais *real-world data*) et de preuves du contexte réel au cours de l'examen de deux analyses de l'environnement existantes : un rapport d'état des connaissances⁵ de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et une analyse de l'environnement effectuée par l'ACMTS en 2020, *Utilisation de données concrètes dans le processus d'évaluation d'un médicament*¹². Les méthodologies employées dans ces analyses de l'environnement sont décrites dans les documents d'origine. En résumé, les auteurs de l'analyse de l'environnement menée par l'ACMTS ont effectué une recherche documentaire afin de repérer les documents d'orientation ou les politiques des agences gouvernementales pertinents dans les bases de données habituelles (OVID, MEDLINE, PubMed) ainsi que sur les sites Web des agences d'ETS ou de réglementation. Ensuite, un sondage complémentaire a été envoyé à un sous-groupe d'agences d'évaluation de médicaments afin de trouver des documents supplémentaires. Pareillement, le rapport de l'INESSS repose sur une recherche documentaire effectuée dans les bases de données habituelles et les sources de littérature grise afin de trouver les documents pertinents. Une analyse des références et des mots-clés des documents ainsi rassemblés a été menée par la suite pour repérer d'autres documents complémentaires.

Ces analyses de l'environnement ont ensuite été étendues grâce à une méthode de recherche des citations et à la consultation d'un panel d'experts de la méthodologie, afin de trouver d'autres articles qui n'auraient pas encore été inclus ou qui étaient en cours de rédaction. Au total, 37 documents ont été rassemblés pour analyse et extraction de données ([annexe 2](#)).

Étape 1, 2^e partie : Extraction des recommandations candidates en matière de données et de preuves du contexte réel des documents rassemblés (cartographie des données probantes)

Deux outils d'extraction des données (matrices) ont été créés afin d'organiser les recommandations trouvées. Celles-ci ont été classées en deux volets, la déclaration des preuves du contexte réel et les méthodologies de production de preuves du contexte réel. Pour chacune de ces catégories, une matrice contenant des sous-catégories a été élaborée (par exemple, protocole, expositions) pour classer plus précisément les recommandations. Des sous-catégories étaient ajoutées pour chaque nouveau thème repéré. Deux chercheuses (KH, TA) ont passé en revue de façon indépendante tous les documents rassemblés et effectué l'extraction de données sur les recommandations quant à la déclaration et aux méthodologies de production des preuves du contexte réel. Un troisième chercheur (MT) a ensuite passé en revue les données extraites pour vérifier leur exactitude.

Tableau 1 : Catégories des matrices d'extraction des données

Élément	Catégories de classement des recommandations
Déclaration des preuves du contexte réel	Plan de l'étude, contexte, participants, taille de l'étude, variables et définitions, source/gestion des données, déclaration de la durée du suivi, accès aux données et méthodologies de nettoyage, couplage des données, biais, méthodes statistiques, déclaration des événements indésirables, écarts par rapport au protocole, transformations des données, gouvernance, logiciel statistique, consentement des participants, exigences minimales des ensembles de données, assurance de la qualité, sécurité des données, codes des données, déclaration des participants, données descriptives, données sur les critères d'évaluation, résultats principaux, autres analyses, limites, interprétation, généralisabilité, fiabilité, présentation des résultats, financement
Méthodologies de production des preuves du contexte réel	Qualité des données, pertinence/qualité/utilité des données, généralisabilité, nettoyage des données/création d'une base de données, équipe de l'étude, protocoles/registres/planification de l'étude, biais de publication, question/objectifs/pertinence de l'étude, plan de l'étude, population de l'étude, exposition/définitions des expositions, témoins/comparateurs, critères d'évaluation, période de risque exposition-résultat et suivi, analyses de causalité/facteurs de confusion/biais/sensibilité, modificateurs de l'effet et effets de sous-groupes, données manquantes, analyse, interprétation et publication des résultats, autres remarques, autres documents cités

Un chercheur (MT) a éliminé les doublons et passé en revue toutes les recommandations afin d'en uniformiser la terminologie (par exemple, « exposition » plutôt que « médicament » ou « intervention ») pour permettre la cartographie des principaux thèmes et clarifier le résultat pour le panel d'experts de la méthodologie et les parties prenantes. Les deux autres chercheuses (KH, TA) ont ensuite vérifié de façon indépendante la suppression de doublons et l'uniformisation de la terminologie pour s'assurer que les éléments supprimés étaient bien présents plusieurs fois et s'accorder sur l'uniformisation de la terminologie. Les trois chercheurs ont ensuite cartographié les recommandations en les classant par thèmes principaux



tirés des catégories utilisées dans les matrices d'extraction des données. Au total, 200 recommandations candidates ont été extraites, réparties et classées sous 16 thèmes principaux ([tableau 2](#)).

Étape 2, 1^{re} partie : Création du panel d'experts de la méthodologie

Équipes d'auteurs et de dirigeants

Le panel d'experts de la méthodologie a été soigneusement choisi pour inclure 10 membres du Canada et 5 membres d'autres pays. Les experts ont été choisis en fonction de leur expertise dans le domaine, établie d'après leurs antécédents de publication sur l'utilisation des preuves du contexte réel ou l'élaboration de méthodologies dans le domaine. La sélection a été effectuée de manière à favoriser volontairement la diversité des expertises, des lieux d'exercice, des données utilisées (données administratives, registres), des méthodologies connues (avec un intérêt particulier pour l'épidémiologie et l'économie), des genres et de l'état d'avancement de la carrière. Les experts étrangers ont également été choisis en fonction de leur expérience de soutien ou d'encadrement de l'élaboration d'orientations internationales. Tous les experts devaient déclarer leurs éventuels conflits d'intérêts et se conformer à la politique de l'ACMTS en la matière.

Le panel d'experts de la méthodologie comprenait également des représentants des principaux organismes ayant une expertise dans les preuves du contexte réel au Canada (Santé Canada, l'ACMTS, l'INESSS, l'ICIS et Statistique Canada). Bien que ces membres du panel n'aient pas répondu à l'enquête, ils ont pris part à toutes les réunions du panel d'experts de la méthodologie dans le cadre du processus d'obtention d'un consensus. Deux personnes représentant l'ACMTS (la vice-présidente, Données probantes scientifiques, Méthodologies et Ressources et la coprésidente du Groupe de travail sur les orientations relatives aux preuves du contexte réel) ont également assisté aux réunions en tant qu'observatrices.

Étape 2, 2^e partie : Processus d'obtention d'un consensus/ méthode Delphi

Équipe d'auteurs spécialistes de la méthodologie

Le processus suivant la méthode Delphi a été dirigé par trois auteurs (TA, KH et MT) ayant de l'expérience en pharmacoépidémiologie, en analyses documentaires systématiques et en synthèse des connaissances. Ils ont orchestré la collecte et la synthèse des données pour la première étape, assisté aux réunions de consensus en tant qu'observateurs (sans droit de vote) et ont élaboré le document d'orientation résultant petit à petit. Le processus d'obtention d'un consensus et les discussions de groupe ont été animés par une membre de l'équipe (CF) familière de la méthode Delphi et de l'application des connaissances.

Structure de l'adaptation de la méthode Delphi et de la collecte de données

Les 200 recommandations ont été regroupées sous 16 thèmes et reportées dans un questionnaire en ligne à l'aide de SurveyMonkey. On a ensuite demandé à des experts en preuves du contexte réel du



Canada et de l'étranger d'indiquer l'importance d'inclure chacune des recommandations dans le document d'orientation. Chaque élément était ainsi classé sur une échelle allant de 1 à 4, 1 signifiant qu'il n'était « pas important » d'inclure la recommandation et 4, « très important ». Les participants pouvaient ajouter des commentaires pour chacun des éléments dans une zone de texte libre. Le questionnaire a été envoyé par courriel aux participants, qui ont eu 10 jours pour le remplir. Deux rappels par courriel ont été envoyés à 5 jours d'intervalle. Avant les réunions, les participants ont reçu la liste des 200 recommandations, leur note (avec les éléments nécessitant une discussion) et les commentaires en texte libre. Les recommandations ayant obtenu une note de 1 ou 2 ont été rassemblées dans la catégorie « à exclure », tandis que celles ayant obtenu une note de 3 ou 4 l'ont été dans la catégorie « à inclure ». Les recommandations qu'au moins 70 % des répondants étaient d'accord pour inclure ont été incluses dans le document d'orientation. On a procédé de même pour les recommandations à exclure. Les recommandations dont l'inclusion ou l'exclusion a obtenu moins de 70 % des voix ont fait l'objet d'une discussion lors d'une réunion virtuelle le 22 juin 2022.

Pendant cette réunion, les participants ont pris part à une discussion modérée (animée par CF) au cours de laquelle chaque recommandation qui n'avait pas fait consensus a été abordée. Les participants votaient alors pour inclure, omettre ou réviser chaque recommandation au moyen d'un outil de sondage en ligne. Les éléments qui faisaient consensus à au moins 70 % étaient inclus, omis ou révisés selon l'avis général du groupe. Six recommandations qui n'ont pas fait consensus ont été soumises à une discussion asynchrone par courriel. Les participants votaient pour chacune des recommandations (à inclure ou à exclure) et devaient commenter leur choix dans les 14 jours. En plus, les participants ont pris part à une discussion générale au sujet de la portée, du contenu et du style du document d'orientation. Toutes les discussions modérées ont été enregistrées et transcrites, et l'équipe d'auteurs a pris des notes détaillées.

À l'issue de la première discussion, l'équipe d'auteurs spécialistes de la méthodologie a élaboré une première version du document d'orientation. Les recommandations dont la présence a été confirmée par le panel d'experts de la méthodologie ont été reportées dans une liste de vérification et on a rédigé des conseils supplémentaires sur leur application. Le document d'orientation a été transmis aux membres du panel d'experts de la méthodologie, qui ont eu 2 semaines pour effectuer une première révision. Les participants étaient invités à envoyer leurs commentaires sur le document par courriel ou directement dans le document partagé. Des rétroactions complémentaires ont été recueillies par l'ACMTS et Santé Canada. L'équipe d'auteurs (TA, KH et MT) a regroupé les commentaires, et une deuxième réunion modérée (animée par CF) a eu lieu à distance le 20 septembre 2022 afin de déterminer quels commentaires inclure et quels éléments modifier. La discussion était animée afin de guider les participants; un outil de sondage en ligne a été utilisé pour voter pour inclure ou ne pas inclure chaque élément.

De plus, les participants ont eu des discussions approfondies pour s'accorder sur la portée, le contenu et le style du document. Des commentaires plus détaillés à ces sujets ont été recueillis par courriel. Les éléments ayant fait l'objet d'une discussion et les rétroactions reçues après coup ont été recueillis par courriel et intégrés dans le document s'il y avait lieu, et la version préliminaire du document d'orientation a été mise à jour.

Résultats

Au total, 13 personnes ont rempli le questionnaire (voir les résultats dans le [tableau 2](#)). Parmi les thèmes pour lesquels un consensus de 100 % a été atteint, on compte les thèmes suivants : *participants, définitions de l'exposition et comparateurs, modificateurs de l'effet et résultats de l'étude*. D'autres thèmes ont suscité un taux d'approbation élevé (entre 67 % et 92 %). Les thèmes sur lesquels les participants s'accordaient le moins étaient *variables et accès aux données et méthodologies de nettoyage*.

Au total, 29 personnes ont assisté à la première réunion de discussion (14 personnes avec droit de vote et 15 représentants de parties prenantes ou observateurs). Trente éléments ont fait l'objet de discussions à la réunion du 22 juin 2022, et six autres après la fin de la réunion de façon asynchrone à cause de contraintes de temps.

Au total, 14 personnes du panel d'experts de la méthodologie et de l'équipe d'examen par des dirigeants de l'ACMTS, de Santé Canada et de l'INESSS ont relu la première version des *Orientations relatives aux preuves du contexte réel*. Quinze éléments de discussion ont été abordés lors de la réunion du 20 septembre 2022, à laquelle 21 personnes ont participé (10 personnes avec droit de vote et 11 observateurs). Tous les éléments ont fait consensus. Deux clarifications sur la formulation des recommandations et des objectifs ont fait l'objet de discussions complémentaires asynchrones par courriel en soutien aux rédacteurs principaux du document.

Tableau 2 : Résultats de la première consultation du panel d'experts de la méthodologie

Section (n = 13 répondants sur 15 membres du panel)	Nombre de questions	Questions faisant consensus (%)	Questions omises
1. Plan et question de l'étude	22	18 (82)	2
2. Contexte	11	9 (82)	0
3. Accès aux données et méthodologies de nettoyage	14	8 (57)	1
4. Couplage des données	8	6 (75)	2
5. Sources et mesure des données	12	8 (67)	0
6. Participants	22	22 (100)	0
7. Définitions de l'exposition et comparateurs	12	12 (100)	0
8. Critères d'évaluation	18	12 (67)	2
9. Variables (mesure des covariables et de toutes les variables)	9	4 (44)	0
10. Modificateurs de l'effet	3	3 (100)	0
11. Biais et facteurs de confusion	8	7 (88)	2
12. Analyse statistique	19	15 (79)	0
13. Caractéristiques des participants	9	8 (89)	0

Section (n = 13 répondants sur 15 membres du panel)	Nombre de questions	Questions faisant consensus (%)	Questions omises
14. Résultats de l'étude	12	12 (100)	0
15. Limites	9	8 (89)	0
16. Interprétation et généralisabilité	12	11 (92)	2
Total	200	163 (82)	11

Étape 3 : Consultation des parties prenantes et révision des orientations

Un processus de consultation des parties prenantes et de rétroaction publique a été mis en œuvre afin d'encourager la participation des membres de l'écosystème canadien des technologies de la santé. Une version préliminaire du document d'orientation a été publiée sur le site Web de l'ACMTS, et le public et les parties prenantes ont eu 8 semaines pour prendre connaissance du document et fournir de la rétroaction. Pendant cette période de rétroaction, les membres de l'équipe d'auteurs spécialistes de la méthodologie et de l'équipe d'examen par des dirigeants ont pris part à différents événements en personne ou à distance et mis à profit leurs réseaux bien établis pour accroître la visibilité du document préliminaire afin de solliciter des commentaires et des rétroactions complémentaires.

Cinquante-quatre éléments de rétroaction ont été reçus de la part de différentes parties prenantes lors de cette période de consultation publique. Plus de 50 % des rétroactions écrites reçues provenaient d'entreprises pharmaceutiques, de groupes de patients et d'établissements universitaires. L'équipe d'auteurs spécialistes de la méthodologie et l'équipe d'examen par des dirigeants ont relu ensemble les commentaires reçus, qu'elles ont regroupés par thèmes généraux pouvant être appliqués à l'ensemble du document (cohérence des dénominations, par exemple) ou comme rétroaction portant spécifiquement sur la déclaration de preuves du contexte réel. Les révisions majeures du document pour tenir compte des commentaires portant spécifiquement sur la déclaration des preuves du contexte réel ont été groupées par thème et présentées aux membres votants du panel d'experts de la méthodologie sous la forme d'un sondage du même ordre que celui utilisé lors de la deuxième étape; les membres ont ensuite voté pour inclure ou exclure chaque révision et avaient la possibilité de formuler des commentaires. On entend par révision majeure toute révision modifiant de façon importante le sens ou le contenu du texte. La reformulation d'une phrase pour la rendre plus claire, l'ajout d'exemples, l'ajout de citations, la modification d'une figure ou de la légende d'un tableau ou l'ajustement de la mise en page du manuscrit étaient des modifications jugées mineures. Chaque élément était inclus ou exclu si au moins 70 % du panel d'experts de la méthodologie étaient du même avis à son sujet. Les éléments qui ne faisaient pas consensus ou qui avaient été annotés ont fait l'objet d'une discussion lors d'une réunion du panel d'experts de la méthodologie qui s'est tenue de la même façon que les réunions tenues lors de la deuxième étape; ces éléments étaient ensuite modifiés au besoin afin de terminer la révision du document d'orientation. Au total, 51 révisions majeures ont été incluses au sondage, auquel 11 des 14 membres du panel d'experts de la méthodologie ont répondu (remarque : les réponses de l'un des experts n'étaient pas admissibles parce que cette personne



avait changé de rôle). Les révisions majeures apportées aux orientations sont décrites dans le document de réponse.

L'inclusion ou l'exclusion de tous les éléments sauf huit (dont *inclusion des données probantes obtenues in vitro, méthodes d'apprentissage machine, utilisation de plateformes publiques pour l'enregistrement du protocole*) a fait consensus. Ces huit éléments ont été abordés lors d'une réunion à distance du panel d'experts de la méthodologie, qui s'est tenue le 1^{er} mars 2023. Pendant cette réunion, les participants ont pris part à une discussion modérée (animée par CF) au cours de laquelle chaque recommandation qui n'avait pas fait consensus a été abordée. Les éléments qui ont alors fait consensus à au moins 70 % ont été inclus ou exclus du document d'orientation selon l'avis général des membres du panel d'experts de la méthodologie. Au fil du sondage et des discussions qui ont suivi, tous les éléments ont fini par faire consensus. Le panel d'experts de la méthodologie a accepté d'inclure une nouvelle section sur les considérations de mise en œuvre de ces recommandations afin de guider leur adoption dans la pratique. Toutes les discussions modérées ont été enregistrées et transcrites, et l'équipe d'auteurs spécialistes de la méthodologie a pris des notes détaillées.

Annexe 2 : Documents examinés pour élaborer les recommandations candidates en matière de déclaration des RWD ou des RWE incluses dans le sondage envoyé aux experts

- Framework for FDA's real-world evidence program. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2018: <https://www.fda.gov/media/120060/download>. Accessed 2023 Apr 20.*
- Guidance for industry and FDA staff: best practices for conducting and reporting pharmacoepidemiologic safety studies using electronic healthcare data. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2013: <https://www.fda.gov/media/79922/download>. Accessed 2023 Apr 20.*
- Plamondon G. State of knowledge: integration of real-world data and evidence to support decision-making in the pharmaceutical sector. Québec (QC): INESSS; 2022: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Real_world_data_SK.pdf. Accessed 2022 Oct 7.*
- Guidance for registry-based studies. Amsterdam (NL): European Medicines Agency; 2021: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en-0.pdf. Accessed 2023 Apr 20.*
- The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) guide on methodological standards in pharmacoepidemiology. Amsterdam (NL): European Medicines Agency; 2021: https://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/1.ENCePPMethodsGuideRev.9.pdf. Accessed 2023 Apr 20.*
- Guidance for the format and content of the final study report of non-interventional post authorisation safety studies. Amsterdam (NL): European Medicines Agency; 2013: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-format-content-final-study-report-non-interventional-post-authorisation-safety-studies_en.pdf. Accessed 2023 Apr 20.*
- Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2020: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/registries-evaluating-patient-outcomes-4th-edition.pdf>. Accessed 2023 Apr 20.*
- The Registry Evaluation and Quality Standards Tool (REQueST). Diemen (NL): European Network for Health Technology Assessment; 2019: <https://www.eunetha.eu/request-tool-and-its-vision-paper/>. Accessed 2023 Apr 20.*
- Schulz KF, Altman DG, Moher D, Consort Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med.* 2010;152(11):726-732.* [PubMed](#)
- von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med.* 2007;147(8):573-7.* [PubMed](#)
- Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med.* 2015;12(10):e1001885.* [PubMed](#)
- Langan SM, Schmidt SA, Wing K, et al. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE). *BMJ.* 2018;363:k3532.* [PubMed](#)
- Orsini, LS, Berger ML, Crown W, et al. Improving transparency to build trust in real-world secondary data studies for hypothesis testing—why, what, and how: recommendations and a road map from the Real-World Evidence Transparency Initiative. *Value Health.* 2020; 23(9):1128-1136. [PubMed](#)
- Wang SV, Schneeweiss S, Berger ML, Brown J, de Vries F, Douglas I, Gagne JJ, Gini R, Klungel O, Mullins CD, Nguyen MD, Rassen JA, Smeeth L, Sturkenboom M; joint ISPE-ISPOR Special Task Force on Real World Evidence in Health Care Decision Making. Reporting to Improve Reproducibility and Facilitate Validity Assessment for Healthcare Database Studies V1.0. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(9):1018-1032.* [PubMed](#)

- Oortwijn, W., Sampietro-Colom, L., and Trowman, R. (2019). How to Deal with the Inevitable: Generating Real-World Data and Using Real-World Evidence for HTA Purposes – From Theory to Action. *Int J Technol Assess Health Care*. 35(4), 346-350. [PubMed](#)
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE real-world evidence framework. 2022: <https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9/resources/nice-realworld-evidence-framework-pdf-1124020816837>. Accessed 2023 Apr 20.*
- Health Canada. Elements of real world data/evidence quality throughout the prescription drug product life cycle. 2019: <https://www.canada.ca/en/services/health/publications/drugs-health-products/real-world-data-evidence-drug-lifecycle-report.html>. Accessed 2023 Apr 20.*
- Comparators and comparisons: criteria for the choice of the most appropriate comparator(s), summary of current policies and best practice recommendations. Diemen (NL): European Network for Health Technology Assessment; 2015: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Criteria_WP7-SG3-GL-choice_of_comparator_amend2015.pdf. Accessed 2023 Apr 20.*
- The Use of real-world evidence for medical device assessment – an environmental scan (*Environmental scan no. 91*). Ottawa (ON): CADTH; 2020: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/es/es0344-use-of-real-world-evidence-for-med-dev-assessment.pdf>. Accessed 2023 Apr 20.*
- Coles B, Tyrer F, Hussein H, Dhalwani N, Khunti K. Development, content validation, and reliability of the Assessment of Real-World Observational Studies (ArRoWS) critical appraisal tool. *Ann Epidemiol*. 2021;55:57-63.e15.* [PubMed](#)
- CASP qualitative checklist. Oxford (UK): CASP UK; 2018: <https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Qualitative-Checklist-2018.pdf>. Accessed 2023 Apr 20*
- CASP Case-Control Study Checklist. Oxford (UK): CASP UK; 2018: <https://casp-uk.net/images/checklist/documents/CASP-Case-Control-Study-Checklist/CASP-Case-Control-Study-Checklist-2018-fillable-form.pdf>. Accessed 2023 Apr 20.*
- The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; [no date][no date]: . Accessed 2023 Apr 20.*
- Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*. 2003;73(9):712-6.* [PubMed](#)
- Liaw S-T, Guo JGN, Ansari S, et al. Quality assessment of real-world data repositories across the data life cycle: A literature review. *J Am Med Inform Assoc*. 2021;28(7):1591-99. [PubMed](#)
- Kahn MG, Callahan TJ, Barnard J, et al. A Harmonized Data Quality Assessment Terminology and Framework for the Secondary Use of Electronic Health Record Data. *EGEMS (Wash DC)*. 2016;4(1):1244.* [PubMed](#)
- Determining real-world data's fitness for use and the role of reliability. Washington (DC): Duke-Margolis Center for Health Policy; 2019: https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2019-11/rwd_reliability.pdf. Accessed 2023 Apr 20. *
- Daniel G, Silcox C, Bryan J, McClellan M, Romine M, Frank K. Characterizing RWD Quality and Relevancy for Regulatory Purposes. Washington (DC): Duke-Margolis Center for Health Policy; 2018: https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2020-03/characterizing_rwd.pdf. Accessed 2022 Aug 20.*
- Miksad RA, Abernethy AP. Harnessing the Power of Real-World Evidence (RWE): A Checklist to Ensure Regulatory-Grade Data Quality. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):202-205.* [PubMed](#)
- Berger ML, Sox H, Willke RJ, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(9):1033-1039.* [PubMed](#)
- International Society for Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). 2023: <https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-08027/>. Accessed 2023 Apr 20.*
- Patient-Centered Outcomes Research Institute. Methodology standards checklist. 2023: <https://www.pcori.org/document/methodology-standards-checklist>. Accessed 2023 Apr 20.*
- Dreyer NA, Bryant A, Velentgas P. The GRACE Checklist: A Validated Assessment Tool for High Quality Observational Studies of Comparative Effectiveness. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(10):1107-13* [PubMed](#)



Lockwood C, Sfetcu R, Oh EG. Synthesizing Quantitative Evidence. Philadelphia (PA): Lippincott-Joanna Briggs Institute; 2011: https://nursing.lsuhsu.edu/JBI/docs/JBIBooks/Syn_Quant_Evidence.pdf. Accessed 2023 Apr 20.*

Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. * [PubMed](#)

Wang SV, Pinheiro S, Hua W, et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies. *BMJ*. 2021;372:m4856.* [PubMed](#)

Bolislis WR, Fay M, Kuhler TC. Use of Real-world Data for New Drug Applications and Line Extensions. *Clin Therap*. 2020;42(5):926-938. [PubMed](#)

* Indique que des recommandations candidates ont été extraites du document.

Annexe 3 : Liste de vérification

Tableau 3 : Liste de vérification

Section	Recommandation	Voir page(s)	Si non inclus ou non applicable, expliquer.
Section 1 : Questions de recherche et type d'étude	1. Formuler clairement le but et la question d'étude.		
	2. Décrire le plan d'étude global.		
	3. Expliquer le choix du plan d'étude.		
	4. Présenter une analyse documentaire évaluant l'information pertinente et les lacunes dans les connaissances.		
	5. Décrire les éléments clés du plan d'étude (p. ex. appariement).		
	6. Envisager l'utilisation de diagrammes pour illustrer les aspects importants du plan d'étude.		
	7. Élaborer et enregistrer un protocole à priori (forte recommandation).		
	8. Nommer tous les membres de l'équipe de l'étude, préciser le rôle des patients partenaires, et divulguer tout conflit d'intérêts.		
	9. Décrire la structure de gouvernance de l'étude; plus particulièrement, indiquer à qui reviennent les décisions finales.		
	10. Indiquer les approbations éthiques reçues (ou l'équivalent).		
	11. Divulguer les sources de financement.		
Section 2 : Contexte	1. Fournir les renseignements importants permettant de mettre la source de données en contexte, notamment :		
	1.1. le type de milieu de soins;		
	1.2. l'emplacement géographique.		
	2. Décrire toutes les périodes de l'étude (dates), y compris la période de recrutement, d'exposition, de suivi et de collecte de données.		
	3. Indiquer clairement les éléments de données manquants dans la collecte de données.		

Section	Recommandation	Voir page(s)	Si non inclus ou non applicable, expliquer.
	4. Pour une étude proposant l'utilisation d'une source de données étrangère, fournir :		
	4.1. les raisons derrière le choix de la source de données;		
	4.2. une explication de l'éventuelle incidence de ces facteurs sur la généralisabilité des résultats de l'étude à la population du Canada;		
	4.3. des renseignements contextuels sur le système de santé;		
	4.4. une description des pratiques de prescription et d'utilisation;		
	4.5. des renseignements sur l'utilisation et la commercialisation de l'intervention et des comparateurs d'intérêt tout au long de la période d'étude.		
Section 3 : Caractéristiques techniques des données — accès, nettoyage, couplage	1. Indiquer dans quelle mesure les chercheurs ont eu accès à la population de la base de données utilisée pour créer la population d'étude et décrire les aspects principaux de la provenance des données.		
	2. Fournir des renseignements sur les méthodes de nettoyage de données employées dans l'étude. Indiquer le code utilisé, le cas échéant. Si cette information n'est pas fournie, fournir une justification.		
	3. Indiquer si les données sont structurées à l'aide d'un modèle de données commun (Common Data Model).		
	4. Décrire l'utilisation des données et le consentement à la diffusion des données. Fournir les documents de consentement, le cas échéant.		
	5. Décrire les méthodes de collecte de données.		
	6. Préciser la qualité des données et les mesures pertinentes pour l'évaluer.		
	7. Décrire toute variabilité entre les sources de données et l'incidence des changements au fil du temps dans les données.		
	8. Indiquer si les données ont été couplées, et par quelle méthode, le cas échéant.		

Section	Recommandation	Voir page(s)	Si non inclus ou non applicable, expliquer.
	9. Préciser qui (p. ex. quelle organisation) a effectué le couplage des données, le cas échéant.		
	10. Décrire les caractéristiques du couplage de données et le nombre de personnes appariées à chaque étape.		
Section 4 : Sources de données, dictionnaire de données et variables	1. Nommer et décrire toutes les sources de données, notamment la version et la date de la dernière mise à jour de la base de données.		
	2. Décrire les caractéristiques du milieu de santé et le contexte de la collecte de données.		
	3. Détailler la continuité et le caractère exhaustif des données.		
	4. Indiquer les noms, dates et numéros de version relatifs aux extractions de données effectuées par le fournisseur ou l'organisation de données aux fins de la recherche.		
	5. Fournir les critères de recherche ou d'extraction utilisés si les données sources sont un sous-ensemble des données du fournisseur ou de l'organisation, et préciser les plages de dates.		
	6. Indiquer les sources de données pour chaque variable étudiée.		
	7. Décrire la méthode employée pour mesurer les variables étudiées et indiquer si ces dernières ont été attestées ou validées chez la population étudiée.		
	8. Fournir un dictionnaire de données comprenant des renseignements sur les sources des données, la validité ainsi que les définitions de chaque variable, le cas échéant.		
	9. Préciser les définitions et les périodes de rétrospection pour toutes les variables.		
	10. Indiquer si certaines variables pourraient varier dans le temps (p. ex. comment la variable pourrait changer dans le temps et quand elle a été redéfinie au regard des expositions variant dans le temps).		

Section	Recommandation	Voir page(s)	Si non inclus ou non applicable, expliquer.
	11. Préciser les variables importantes qui n'ont pas pu être prises en compte et leur effet attendu sur les résultats de l'étude.		
	12. Fournir des renseignements sur les écarts au protocole à priori dans la mesure des variables.		
Section 5 : Participants	1. Préciser les critères d'inclusion utilisés pour déterminer la population à l'étude.		
	2. Justifier les critères d'exclusion et leur éventuelle incidence sur l'interprétation globale de la recherche.		
	3. Décrire les caractéristiques de la population à l'étude comparativement à la population cible au Canada.		
	4. Fournir tous les codes et algorithmes utilisés pour définir les critères d'inclusion et d'exclusion, si possible.		
	5. Préciser la période (p. ex. période de rétrospection) pour laquelle on a appliqué les critères d'inclusion et d'exclusion.		
	6. Recommandations applicables à des plans d'étude précis :		
	6.1. Études de cohorte : fournir des renseignements relatifs à la cohorte analysée, notamment la définition des groupes d'exposition, les dates d'entrée et de sortie, les critères d'appariement, et la censure et le suivi.		
	6.2. Études de cohorte prospectives : décrire le processus de recrutement.		
	6.3. Études cas-témoin et essais croisés : fournir des détails sur l'évaluation des cas et des témoins, la population source pour les études nichées, les méthodes d'échantillonnage et les critères d'appariement.		
	7. Indiquer le nombre de participants à chaque étape de l'étude et les motifs de non-participation. Envisager d'illustrer cette information dans un diagramme.		
8. Indiquer les caractéristiques des participants de l'étude. S'il n'est pas possible de le faire, expliquer pourquoi.			

Section	Recommandation	Voir page(s)	Si non inclus ou non applicable, expliquer.
	9. Indiquer les données manquantes pour chaque variable étudiée.		
	10. Comparer les groupes de traitement ou d'exposition.		
	11. Préciser le nombre de participants dans chaque analyse et la stratégie d'analyse (p. ex. analyse selon le respect du protocole, analyse en intention de traiter) et fournir des renseignements sur le nombre ou la proportion de personnes exclues de chaque analyse et les motifs d'exclusion.		
Section 6 : Définition de l'exposition et comparateurs	1. Définir les exigences des définitions de l'exposition (p. ex. exposition unique, multiple ou continue) et les dates de début et de fin de l'évaluation de l'exposition.		
	2. Préciser les sources de données dont provient l'information sur l'exposition, ainsi que la validité et les éventuelles limites de la mesure de l'exposition.		
	3. Préciser la période de risque exposition-résultat et expliquer en quoi elle concorde avec la relation connue ou attendue entre l'exposition et le moment d'observation du résultat.		
	4. Si aucun comparateur n'est utilisé, justifier ce choix.		
	5. Définir les groupes de comparaison (p. ex. comparateur actif, comparateur historique).		
	6. Justifier le choix du comparateur, et indiquer les éventuels effets sur les résultats de l'étude.		
	7. Décrire tout changement dans les habitudes d'utilisation relatives à l'exposition et au comparateur au fil du temps et leur éventuelle incidence sur les résultats. Préciser les méthodes utilisées pour tenir compte de ces changements, le cas échéant.		
	8. Préciser de quelle façon les adaptations à l'intervention ou au comparateur ont été autorisées et consignées.		
Section 7 : Critères d'évaluation	1. Fournir les définitions de tous les critères d'évaluation étudiés (primaires, secondaires et exploratoires), si possible.		

Section	Recommandation	Voir page(s)	Si non inclus ou non applicable, expliquer.
	2. Justifier le choix des critères d'évaluation et traiter des critères pertinents qui n'ont pas été retenus. Envisager l'utilisation d'un ensemble central de critères d'évaluation, s'il en existe un pour l'affection à l'étude.		
	3. Fournir des renseignements sur la validité de toutes les définitions des critères d'évaluation.		
	4. Indiquer s'il est possible de déterminer avec précision le moment du critère d'évaluation (survenue d'un évènement).		
	5. Indiquer si le critère d'évaluation étudié est un indicateur de substitution d'un résultat clinique (centré sur le patient) et, le cas échéant, préciser la force de la relation entre l'indicateur et les principaux critères d'évaluation cliniques d'intérêt.		
	6. Aborder la possibilité de classification erronée des critères d'évaluation entre les groupes d'intervention.		
	7. Indiquer si un critère d'évaluation témoin a été utilisé et justifier le choix de critère.		
	Section 8 : Biais, facteurs de confusion et modificateurs de l'effet ou effet de sous-groupes	1. Décrire toutes les mesures employées pour atténuer les éventuelles sources de biais.	
2. Indiquer de quelle façon les éventuelles sources de biais pourraient influencer sur les critères d'évaluation des analyses.			
3. Préciser quelles variables ont été envisagées comme facteurs de confusion connus ou potentiels dans l'analyse.			
4. Décrire comment les facteurs de confusion ont été sélectionnés et indiquer si le choix a été guidé par un diagramme causal.			
5. Décrire et comparer la distribution des facteurs de confusion entre les groupes d'intervention au début de l'étude.			
6. Déclarer tout facteur de confusion n'ayant pas pu être mesuré et préciser l'effet prévu de chaque facteur sur les résultats de l'étude.			
7. Indiquer si un effet de confusion variable dans le temps a été envisagé; sinon, fournir une justification.			

Section	Recommandation	Voir page(s)	Si non inclus ou non applicable, expliquer.
	8. Préciser les méthodes employées pour réaliser les analyses de sensibilité vérifiant les hypothèses principales et les limites des données; si aucune analyse de la sorte n'a été effectuée, expliquer ce choix.		
	9. Préciser les modificateurs de l'effet connus ou potentiels.		
	10. Décrire toute analyse de modification de l'effet ou analyse par sous-groupes réalisée et préciser si elle avait été définie à priori. Indiquer si ces analyses ont été choisies et réalisées pour une raison prédéfinie, comme des études antérieures ou des motifs biologiques. Si aucune analyse du genre n'a été effectuée, expliquer pourquoi ce n'était pas nécessaire.		
	11. Si des analyses de modification de l'effet ou des analyses par sous-groupes ont été utilisées, décrire leur méthodologie et présenter les résultats séparément pour chaque sous-groupe.		
Section 9 : Méthodes statistiques	1. Indiquer le logiciel utilisé pour les analyses statistiques, notamment le produit, la version et les outils analytiques utilisés (p. ex. macros).		
	2. Donner accès au code d'analyse statistique utilisé; si ce code ne peut être partagé, fournir une justification.		
	3. Énumérer toutes les méthodes statistiques utilisées et justifier le choix, notamment, selon le cas :		
	3.1. toutes les variables incluses dans les modèles de régression;		
	3.2. la méthode de sélection des variables aux fins des modèles de régression;		
	3.3. les méthodes utilisées pour tenir compte des facteurs de confusion;		
	3.4. les méthodes utilisées pour tenir compte des données manquantes;		
	3.5. la façon de tenir compte de la durée de suivi et des changements dans l'exposition;		
3.6. les analyses par sous-groupes et la modification de l'effet;			

Section	Recommandation	Voir page(s)	Si non inclus ou non applicable, expliquer.
	3.7. selon le cas : stratification, estimation des scores de propension et hypothèses, méthodes de métaanalyse, validité des variables instrumentales.		
	4. Quantifier la précision de toutes les estimations au moyen d'intervalles de confiance.		
	5. Indiquer le seuil de signification statistique utilisé.		
Section 10 : Résultats de l'étude	1. Résumer les principaux résultats (mesures de l'effet estimé, mesures de précision) concernant chaque objectif de l'étude ou hypothèse relative aux critères d'évaluation primaires et secondaires, et déclarer ces résultats pour chaque groupe de traitement ou d'exposition.		
	2. Indiquer les nombres d'évènements ou les mesures synthèses des critères d'évaluations (ou expositions dans une étude cas-témoins).		
	3. Indiquer les mesures de l'effet absolu et relatif pour les critères d'évaluation binaires, y compris la mesure de précision.		
	4. Indiquer les plages de valeur utilisées lorsque des variables continues sont catégorisées, et envisager la conversion des estimations du risque relatif en risque absolu.		
	5. Présenter les estimations ajustées et non ajustées, y compris la mesure de précision et les facteurs de confusion utilisés dans l'ajustement.		
	6. Décrire toute autre analyse prédéfinie réalisée (p. ex. analyses par sous-groupes, interactions, analyses de sensibilité).		
	7. Décrire les éventuelles analyses non prévues réalisées de façon secondaire (non définies à priori) et indiquer qu'il s'agit d'analyses exploratoires.		
	8. Éviter la déclaration sélective des résultats.		
Section 11 : Interprétation et généralisabilité	1. Présenter une interprétation des résultats primaires et secondaires de l'étude, selon le cas.		

Section	Recommandation	Voir page(s)	Si non inclus ou non applicable, expliquer.
	2. Interpréter les constatations découlant des résultats ajustés et non ajustés, selon le cas.		
	3. Aborder la précision des mesures de l'effet.		
	4. Aborder l'incidence possible des éventuels biais et de la sensibilité des hypothèses sur les résultats et leur interprétation.		
	5. Aborder les répercussions des résultats pour la pratique clinique, notamment le rapport avantage-risque du traitement, le cas échéant.		
	6. Interpréter les résultats de l'étude à la lumière de la documentation publiée récente.		
	7. Aborder la généralisabilité (validité externe) des résultats de l'étude à la population du Canada.		
	Section 12 : Limites	1. Proposer une réflexion sur les limites de l'étude, notamment en ce qui concerne les sources de données, les données manquantes, les biais et facteurs de confusion, l'imprécision ou les limites liées à la taille de l'échantillon, ainsi que la pertinence clinique (ou non) des résultats.	
2. Aborder la plausibilité des résultats et la possibilité qu'ils soient attribuables exclusivement à un biais, au hasard ou à la confusion.			



ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMETS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMETS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMETS.

L'ACMETS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMETS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMETS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMETS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMETS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMETS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

L'ACMETS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMETS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMETS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à demandes@cadth.ca.