INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

JANVIER 2022

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Intégration des données et des preuves du contexte réel dans les évaluations en appui à la prise de décision dans le secteur des médicaments

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Bureau - Méthodologies et éthique

Québec

Intégration des données et des preuves du contexte réel dans les évaluations en appui à la prise de décision dans le secteur des médicaments

Rédaction
Geneviève Plamondon

Collaboration
Yannick Auclair
Sara Beha
Mike Benigeri
Gino Boily
Isabelle Boisvert
Jim Boulanger
Patrick Dufort
Catherine Gonthier
Quan Nha Hong
Frédéric Kuzminski
Erin Strumpf
Marie-Ève Tremblay

Coordination scientifique
Olivier Demers-Payette

Direction
Isabelle Ganache

Le présent produit de connaissance a été présenté au Conseil scientifique de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 20 mai 2021.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe du projet

Auteure principale
Geneviève Plamondon, M. Sc.

Collaboratrices et collaborateurs internes
Yannick Auclair, Ph. D.
Sara Beha, M. Sc.
Mike Benigeri, Ph. D.
Gino Boily, Ph. D.
Isabelle Boisvert, Ph. D.
Jim Boulanger, Ph. D.
Patrick Dufort, M. Sc.
Catherine Gonthier, M. Sc.
Quan Nha Hong, Ph. D.
Frédéric Kuzminski, M. Sc.
Erin Strumpf, Ph. D.
Marie-Ève Tremblay, Pharm. D.

Coordonnateur scientifique
Olivier Demers-Payette, Ph. D.
(à partir du 24 mai 2021)

Directrice
Isabelle Ganache, Ph. D.

Repérage d'information scientifique
Renaud Lussier, M.S.I.

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Catherine Lavoie, révision linguistique

Traduction commanditée par l'Agence canadienne des médicaments et technologies de la santé (ACMTS) :
Priscilla Hendrickson - Phinesse Translations

Lucy Boothroyd, révision scientifique de traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022
Bibliothèque et Archives Canada, 2022
ISBN 978-2-550-90930-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Intégration des données et des preuves du contexte réel dans les évaluations en appui à la prise de décision dans le secteur des médicaments. État de connaissances rédigé par Geneviève Plamondon. Québec, Qc : INESSS; 2022. 64 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Conseil scientifique

Présidence

M. Jean-Louis Denis, professeur titulaire, Chaire de recherche du Canada sur la gouvernance et la transformation des organisations de soins de santé et des systèmes, École nationale d'administration publique. Professeur titulaire, département de gestion, d'évaluation et de politique de santé, École de santé publique de l'Université de Montréal

Membres

M^me^ Roxane Borgès Da Silva, professeure agrégée, département de gestion, d'évaluation et de politique de santé, École de santé publique, Université de Montréal. Fellow et responsable du pôle Santé, Centre interuniversitaire de recherche en analyse des organisations (CIRANO)

M. François Champagne, professeur titulaire, École de santé publique, Université de Montréal

D^r^ Pierre Dagenais, rhumatologue, Service de rhumatologie ; Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie — Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke — Hôpital Hôtel-Dieu. Médecin-conseil, unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux du CIUSSS de l'Estrie-CHUS. Professeur adjoint, Université de Sherbrooke

M. Charles Dupras, chercheur postdoctoral titulaire d'une bourse de recherche des Instituts de recherche en santé du Canada (2017-2020), Centre de génomique et politiques (CGP), Université McGill

M^me^ Marlène Galdin, directrice de la qualité, évaluation, performance et éthique, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

M^me^ Edeltraut Kröger, professeure associée, faculté de pharmacie, Université Laval. Chercheure, Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec. Responsable, Regroupement sur les soins de longue durée du Réseau québécois de la recherche sur le vieillissement

D^r^ Marc Rhainds, cogestionnaire médical et scientifique des activités d'évaluation des technologies et des modes d'intervention, Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention, CHU de Québec-Université Laval

Membres citoyennes

M^me^ Stéphanie Augy

M^me^ Lorraine Chartier

Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^r^ Michaël Chassé, chercheur régulier, Centre de recherche du CHUM; professeur agrégé, département de médecine, Université de Montréal; directeur adjoint scientifique, Sciences des données, Centre de recherche du CHUM; directeur scientifique, Centre d'intégration et d'analyse en données médicales (CITADEL), CHUM

M^me^ Laurie Lambert, Lead, Real-World Evidence, Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)

Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des auteurs, des collaborateurs et des experts consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS.

L'auteure de cet état des connaissances déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôles relatif au sujet abordé; de plus, aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation.

Aucun conflit d'intérêts n'a été relevé ni chez les experts, ni chez les membres du comité consultés.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLES DES MATIÈRES

RÉSUMÉ I
SUMMARY IV
SIGLES ET ACRONYMES VII
INTRODUCTION 1
1 MÉTHODOLOGIE 4
1.1 Questions d'évaluation 4
1.2 Repérage d'information scientifique 4
1.3 Sélection des publications 5
1.4 Extraction des données et synthèse 5
1.5 Processus de consultation 6
2 RÉSULTATS 7
2.1 Description des données et des preuves du contexte réel de soins 7
2.1.1 Définition des termes employés 7
2.1.2 Approches méthodologiques employées pour générer les preuves du contexte réel 10
2.1.3 Sources de données 11
2.1.4 Avantages 11
2.1.5 Défis 12
2.2 Usages actuels et suggérés des données et des preuves du contexte réel 14
2.3 Acceptabilité des preuves du contexte réel pour l'appréciation de l'efficacité des médicaments 16
2.3.1 Situation actuelle et circonstances favorables 16
2.3.2 Circonstances défavorables 19
2.4 Qualité des études en contexte réel 19
2.4.1 Évaluation de la qualité des études non randomisées 20
2.4.2 Évaluation de la qualité des études randomisées 26
2.4.3 Recommandations relatives à la qualité de l'information rapportée dans les études 26
2.5 Qualité des données du contexte réel 27
2.5.1 Aptitude des données pour une utilisation secondaire 28
2.5.2 Qualité des sources de données 29
2.5.3 Qualité des registres 30
2.5.4 Qualité des dossiers médicaux électroniques et des autres banques de données 30
2.5.5 Dimensions de la qualité des données 32
2.6 Aptitude des preuves du contexte réel à soutenir la prise de décision 34
2.6.1 Cadre conceptuel élaboré par la FDA 34
2.6.2 Cadre conceptuel conçu par l'ISPOR 36
2.6.3 Synthèse des cadres conceptuels et propositions recensées 37

DISCUSSION 41
CONCLUSION 44
RÉFÉRENCES 45
ANNEXE A 54
Stratégie de repérage dans les bases de données bibliographiques 54
ANNEXE B 57
Liste des sites Web consultés (littérature grise) 57
ANNEXE C 58
Tableau sommaire combinant les items de STROBE, de RECORD et de RECORD-PE 58
ANNEXE D 64
Version abrégée de l'outil REQueST pour l'évaluation de la qualité des registres 64

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Présentation sommaire des objectifs opérationnels de l'état des connaissances, des thématiques d'analyse et des sections correspondantes des résultats 5
Tableau 2 Définitions de données et preuves du contexte réel 9
Tableau 3 Usages actuels et suggérés des données et des résultats d'études du contexte réel en fonction du cycle de vie des technologies 14
Tableau 4 Circonstances favorables à l'intégration des preuves du contexte réel comme source principale d'information pour l'appréciation de l'efficacité des médicaments dans les évaluations règlementaires et de remboursement 18
Tableau 5 Dimensions considérées dans des revues d'outils d'évaluation de la qualité d'études non randomisées 22
Tableau 6 Caractéristiques d'outils d'évaluation de la qualité d'études non randomisées 23
Tableau 7 Items concernant la qualité des données dans deux outils d'évaluation des études non randomisées 25
Tableau 8 Cadre d'évaluation de l'aptitude des données pour une utilisation secondaire 29
Tableau 9 Dimensions de la qualité des registres et des autres banques de données de santé 31
Tableau 10 Dimensions de la qualité des données 33
Tableau 11 Synthèse des cadres conceptuels d'évaluation de l'aptitude des preuves du contexte réel à soutenir la prise de décision 37
Tableau 12 Synthèse des propositions portant sur des volets particuliers de l'aptitude des preuves du contexte réel à soutenir la prise de décision 39

RÉSUMÉ

Contexte

Traditionnellement, les approches privilégiées dans le secteur pharmaceutique pour démontrer l'efficacité et l'innocuité des médicaments reposent sur les essais comparatifs à répartition aléatoire, et ces connaissances constituent une assise importante pour les évaluations règlementaires et à des fins de remboursement public. Ce contexte est en évolution : le souhait d'appuyer la prise de décision sur des données représentatives du contexte d'implantation et la disponibilité grandissante de larges banques de données mènent à considérer les preuves du monde réel comme une source de connaissances complémentaire et utile. La nature des données, ainsi que les méthodes nécessaires à leur collecte, à leur analyse et à leur appréciation, soulèvent toutefois différents enjeux pour l'intégration de ces preuves dans les évaluations en appui à la prise de décision. Il a été décidé de réaliser un état des connaissances sur le sujet, avec trois principaux objectifs opérationnels en mire :

- instaurer une compréhension organisationnelle commune des concepts liés aux données et aux preuves du contexte réel;
- outiller les équipes de production de l'INESSS sur les méthodes d'appréciation des données et des preuves du contexte réel au sein des évaluations;
- appuyer la mise à jour d'exigences institutionnelles relatives à l'information nécessaire lors du dépôt d'une demande d'évaluation de médicaments s'accompagnant de preuves du contexte réel, ainsi qu'à l'acceptabilité initiale de ces preuves pour une intégration aux dossiers d'évaluation.

Méthodes

Le présent état des connaissances vise à préciser les éléments suivants : 1) définitions et caractéristiques des données et des preuves du contexte réel; 2) usages possibles des preuves du contexte réel pendant les différentes phases du cycle de vie des médicaments; et 3) considérations relatives à l'intégration des preuves en contexte réel dans les évaluations en appui à la prise de décision dans le secteur des médicaments. Pour ce faire, une revue narrative de la littérature scientifique et grise a été effectuée, de façon plus spécifique à l'évaluation des médicaments, bien d'autres volets pertinents pour les activités de l'INESSS ont également été inclus. L'état des connaissances est à finalité informative et ne constitue pas un exposé de position (*position paper*) ou de recommandations.

Résultats

Il n'existe pas de définition consensuelle relative aux données ou aux preuves du contexte réel, tant à l'échelle canadienne, qu'internationale. Différentes définitions et caractérisations ont été recensées, et celles-ci ne sont pas toutes cohérentes et conséquentes entre elles. Néanmoins, deux dimensions apparaissent utiles et applicables pour caractériser les preuves en milieu réel : d'une part, le contexte où sont générées les données et qui fait référence à la source de données (p. ex. l'environnement clinique ou communautaire), et d'autre part, les approches méthodologiques employées pour la réalisation de l'étude (comme le type de devis et le niveau de pragmatisme de l'étude). Les principaux avantages des preuves du contexte réel en relation avec l'évaluation des médicaments sont le type d'information recueillie et la validité externe des études, alors que les défis concernent la qualité des données et des études, la validité interne, ainsi que les enjeux éthiques et de gouvernance.

L'usage des données et des preuves du contexte réel dans le secteur des médicaments est constaté à différents moments du cycle de vie des produits. La révision des pratiques montre toutefois que les agences règlementaires et d'évaluation demeurent relativement réservées quant à l'intégration des preuves du monde réel comme source d'information principale en appui à la prise de décision. L'acceptabilité serait notamment associée à des situations particulières telles que l'impossibilité de réaliser un ECRA, l'évaluation de maladies rares ou de traitements avancés, un besoin de santé non comblé, ainsi qu'un important effet anticipé des traitements.

L'INESSS a recensé un nombre important d'outils méthodologiques pour l'évaluation de la qualité des études, et la classification des outils se fait généralement en fonction du type d'assignation aux traitements (aléatoire ou non). Le volet d'appréciation de la qualité des sources et des données n'est pas considéré de façon constante, et seuls deux outils recensés abordent directement ces éléments : *Assessment of Real-World Observational Studies critical appraisal tool* et *A questionnaire to assess the relevance and credibility of observational studies to inform health care decision making.* Des recommandations existent également pour encourager la transparence dans la communication des résultats d'études du contexte réel, notamment pour les études observationnelles intégrant des données collectées de façon routinière en pharmacoépidémiologie (RECORD-PE : *Reporting of Studies Conducted Using Observational Routinely Collected Health Data Statement for Pharmacoepidemiology*).

Finalement, l'aptitude des preuves du contexte réel à soutenir la prise de décision règlementaire ou d'inscription peut être vue comme l'appréciation du potentiel ou de la capacité des preuves à répondre à une question décisionnelle précise. Bien qu'ils diffèrent sur certains points, les différents cadres conceptuels recensés reconnaissent que cette aptitude résulte notamment de l'interaction entre des composantes liées aux données, aux méthodes de collecte et d'analyse, ainsi qu'au contexte décisionnel.

Conclusion

La recension et l'analyse de la littérature ont permis de constater que le sujet des preuves du contexte réel est largement discuté à l'échelle nationale et internationale, et la documentation est abondante. De nombreuses applications des preuves en contexte réel sont proposées pendant le cycle de vie des médicaments, mais les règles et les normes entourant l'intégration des preuves du contexte réel dans les évaluations en appui à la prise sont encore en développement. Des auteurs et auteures proposent notamment que les différentes organisations travaillent conjointement afin d'harmoniser : 1) les recommandations quant aux standards de qualité des données et des études en contexte réel; 2) les exigences relatives à l'acceptabilité des preuves du contexte réel pour les différentes questions décisionnelles; ainsi que 3) les pratiques d'intégration des preuves dans la prise de décision. Finalement, les thèmes couverts par cet état des connaissances, ainsi que d'autres sujets connexes, sont en pleine effervescence, et les travaux menés par différentes agences règlementaires et de l'évaluation seront suivis afin de bonifier les apprentissages. Malgré les défis liés à l'intégration des preuves du contexte réel dans les évaluations, force est de constater que le modèle de démonstration de preuve évolue, et que les différents acteurs se mobilisent pour s'adapter à ce contexte en transformation.

SUMMARY

Integration of Real-World Data and Evidence into Assessments to Support Decision-Making in the Pharmaceutical Sector

Background

In the pharmaceutical industry, the approaches traditionally preferred for demonstrating the efficacy and safety of medications rest on randomized control trials (RCT), and such knowledge forms an important basis for assessments in regulation and public coverage of drugs. This situation is evolving: the desire to support the decision-making process with data that are representative of the implementation setting, as well as the growing availability of vast databanks, have led to real-world evidence (RWE) being considered as a complementary and useful source of knowledge. The nature of the underlying data as well as the methods required for their collection, analysis and appraisal, however, raise several issues regarding the integration of RWE in evaluations aimed at supporting decision-making. The decision was made to produce a state of knowledge on this topic, focused on three main operational objectives:

- establish a common organizational understanding of concepts related to RWE and real-world data (RWD);
- equip the production teams at INESSS with methods to appraise RWE/RWD in their assessments;
- support the implementation of institutional requirements for the information needed when submitting a drug assessment request that includes RWE, as well as the initial acceptability of such evidence for integration into evaluation projects.

Methods

The objective of the present state of knowledge report is to clarify the following: 1) definitions and characteristics of RWD and RWE; 2) potential uses for RWE during the various phases of the life cycle of drugs; and 3) considerations related to using RWE in assessments to support decision-making in the pharmaceutical sector. Therefore, a narrative review of the scientific and grey literature was carried out, more specifically with respect to drug assessments although several other areas relevant for INESSS's activities were also included. The state of knowledge report is solely for informational purposes and does not constitute a position paper nor recommendations.

Results

There is no Canadian or international consensus-based definition for RWE nor for RWD. Various definitions and characterizations have been identified, which are not fully consistent and coherent with each other. However, two dimensions in particular appear to be useful and applicable when characterizing RWE: the setting or context that generated the data and refers to the source of the data (e.g., clinical or community milieus), on the one hand, and the methodological approaches used to carry out the study (such as its design and level of pragmatism), on the other. The main benefits of RWE with respect to drug assessment are the type of information collected and the external validity of the studies, whereas the challenges concern the quality of the data, internal validity, and ethical and governance issues.

Use of RWD and RWE in the pharmaceutical sector is noted to occur at various times in the life cycle of products. A review of practices, however, shows that regulatory and assessment agencies remain relatively cautious about using RWE as a primary source to support decision-making. Its acceptability would be linked to use in specific situations, such as when it is not possible to conduct an RCT, in assessments for rare diseases or advanced therapies, in cases of unmet health care needs, and when a major treatment effect is expected.

INESSS identified a large number of methodological tools to appraise study quality, with these tools generally being classified according to how treatment is assigned (randomized or not). Appraisal of the quality of both the sources and the data themselves is not consistently considered, and only two tools were identified that directly address these elements: the “Assessment of Real-World Observational Studies critical appraisal tool” and a “Questionnaire to assess the relevance and credibility of observational studies to inform health care decision-making”. Recommendations also exist to promote transparency in reporting results from real-world studies, particularly for observational studies that use data routinely collected in pharmacoepidemiology (RECORD-PE: Reporting of Studies Conducted Using Observational Routinely Collected Health Data Statement for Pharmacoepidemiology).

Lastly, the suitability of RWE to support regulatory or drug listing decisions can be viewed as an appraisal of the potential or capacity for the evidence to respond to a specific decisional question. Despite their differences regarding some points, the various conceptual frameworks identified recognize that this suitability for use results from the interaction between aspects related to the data themselves, the data collection and analysis methods, and the decision-making context.

Conclusion

Based on a review and analysis of the literature, there is broad national and international discussion of RWE, as well as abundant documentation. Many applications of RWE are suggested during the life cycle of medications, but the standards and rules for the integration of RWE into assessments to support decision-making are still being developed. Authors suggest in particular that the various organizations involved work together to harmonize the following: 1) recommendations on quality standards for real-world data and studies; 2) requirements with respect to the acceptability of RWE for the various types of questions regarding decisions; and 3) practices for integrating such evidence in decision-making. Lastly, the topics covered by this state of knowledge report, as well as other related subjects, represent a rapidly shifting area, and the work carried out by various regulatory and assessment agencies will be monitored to enhance learning. Despite the challenges related to integrating RWE into assessments, the model for demonstrating evidence is evolving, and the various stakeholders involved are working to adapt to this changing environment.

SIGLES ET ACRONYMES

ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
AIFA	Italian Medicines Agency
AMCP	Academy of Managed Care Pharmacy
ArRoWS	*Assessment of Real-World Observational Studies critical appraisal tool*
CASP	*Critical Appraisal Skills Programme*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
ECRA	essai comparatif à répartition aléatoire
EMA	European Medicines Agency
ETMISSS	évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
HIDQF	*Harmonized Intrinsic Data Quality Framework*
HTAi	Health Technology Assessment international
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
ICIS	Institut canadien d'information sur la santé
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
JBI-MAStARI	Joanna Briggs Institute - *Meta-Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument*
MINORS	*Methodological index for non-randomized studies*
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni)
NOS	*Newcastle-Ottawa Scale for observational studies*
NPC	National Pharmaceutical Council
PARENT	*Cross Border Patient Registries initiative*
RECORD	*Reporting of Studies Conducted Using Observational Routinely Collected Data*
RECORD-PE	*Reporting of Studies Conducted Using Observational Routinely Collected Health Data Statement for Pharmacoepidemiology*
REQueST	*Registry Evaluation and Quality Standards Tool*
ROBINS-I	*Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions*
RoB	*Cochrane risk-of-bias tool*

RWD	données du contexte réel (*Real-world data*)
RWE	preuves du contexte réel (*Real-world evidence*)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
TLV	Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency
ZIN	National Health Care Institute (Pays-Bas)

INTRODUCTION

Avec comme objectif de soutenir la prise de décision, l'évaluation des technologies et des modes d'intervention pose notamment un regard critique sur différents objets préalablement à leur implantation dans le système de la santé et des services sociaux. Les connaissances acquises pendant les phases de recherche et développement sont la matière première pour ces évaluations, et l'appréciation de ces données est à la base des recommandations de remboursement et des modalités d'usage optimal associées. Dans le contexte pharmaceutique, notamment, l'essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) est généralement le devis privilégié pour générer des données robustes et de qualité pour la démonstration de l'efficacité et de l'innocuité, et par conséquent, il constitue une importante source d'information pour les évaluations des médicaments à des fins de remboursement.

Il est toutefois reconnu que les données disponibles au moment de l'accès au marché sont souvent insuffisantes pour guider pleinement les décideurs et les cliniciens quant à la sélection des traitements optimaux pour les patients en pratique clinique usuelle [Zuidgeest *et al.*, 2017; Califf et Sugarman, 2015; Calvert *et al.*, 2011; Rothwell, 2005]. Bien que la répartition aléatoire et l'établissement de conditions contrôlées confèrent à l'ECRA une importante validité interne, le présent devis fait état d'un certain nombre d'enjeux limitant la généralisation des résultats. La mise en place de critères d'admissibilité excluant souvent les patients et patientes porteurs de comorbidités et les populations vulnérables, ainsi qu'une surveillance intensive, et un suivi limité dans le temps sont parmi les éléments soulevés pour expliquer l'applicabilité limitée des résultats en pratique clinique [Corrao et Cantarutti, 2018; Makady *et al.*, 2017c; Saeed *et al.*, 2016; Sherman *et al.*, 2016]. Par ailleurs, la hiérarchie traditionnelle des preuves suggère que les soins offerts reposent sur les meilleures connaissances disponibles, mais ce modèle examine généralement les problèmes de santé de façon isolée : il serait ainsi moins applicable pour la prise en charge des patients et patientes complexes, ou plus spécialement, pour la gestion des maladies chroniques [Corrao et Cantarutti, 2018; Reynolds *et al*., 2018].

La reconnaissance des défis associés aux essais cliniques randomisés et le souhait d'appuyer la prise de décision sur des données représentatives du contexte d'implantation mènent à considérer les données et les preuves du contexte réel comme des sources d'information complémentaires et utiles. Les données et les preuves du contexte réel sont des concepts vastes dont les définitions varient selon les situations et les parties prenantes, et qui sont parfois utilisés de façon interchangeable. Il existe toutefois une distinction entre les données (*real-world data* ou RWD), qui font référence à de l'information brute, et les preuves (*real-world evidence* ou RWE), qui impliquent une organisation de l'information menant à une conclusion ou à un jugement [Garrison *et al.*, 2007].

Les agences règlementaires possèdent une longue expérience dans l'intégration de ces données et de ces preuves dans des exercices de pharmacovigilance des médicaments, alors que les organisations d'évaluation les intègrent régulièrement pour décrire le contexte de la maladie et la pratique clinique, pour contextualiser et appuyer certaines données et pour réaliser les analyses économiques. Cette pratique est toutefois moins fréquente pour l'appréciation de l'efficacité des médicaments, mais un intérêt grandissant est observé pour l'intégration des preuves du contexte réel en appui à la prise de décision.

En 2019, la rencontre du *Global Policy Forum* de Health Technology Assessment international (HTAi), portait précisément sur les défis et les opportunités de l'intégration des preuves du contexte réel dans les évaluations des technologies. Les principaux défis ciblés étaient la détermination des questions d'évaluation pour lesquelles les preuves du monde réel sont adaptées; le moment opportun pour intégrer ces preuves au cours du cycle de vie des technologies; la qualité des données; les infrastructures et l'accès aux données; ainsi que les enjeux de transférabilité des résultats d'études à d'autres contextes [Oortwijn, 2018].

Au Québec, le processus d'évaluation des médicaments à des fins d'inscription à la *Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicaments (RGAM) et à la *Liste des médicaments - Établissements* est standardisé et structuré autour de modalités précises. Les fabricants soumettent une demande d'évaluation à l'INESSS, et celle-ci doit être accompagnée d'au moins une étude clinique comparative à répartition aléatoire (une justification doit accompagner la demande si cette exigence n'est pas satisfaite)[1]. Un processus standardisé est en place pour structurer le dépôt des dossiers d'évaluation par les fabricants, ainsi que leur traitement et leur analyse par les équipes scientifiques. Compte tenu de l'intérêt grandissant envers les preuves du contexte réel, l'organisation souhaite mettre en place les modalités optimales permettant d'encadrer leur recevabilité, ainsi que les approches à privilégier pour les intégrer dans l'évaluation comparative des médicaments, tout en conservant des standards élevés en matière de robustesse et de rigueur.

Compte tenu de l'importance de cette réflexion, il a été décidé de réaliser un état des connaissances comprenant trois principaux objectifs opérationnels :

- instaurer une compréhension organisationnelle commune des concepts liés aux données et aux preuves du contexte réel;
- outiller les équipes de production de l'INESSS sur les méthodes d'appréciation des données et des preuves du contexte réel au sein des évaluations;

[1] Le Guide de soumission d'une demande présente les informations nécessaires à la préparation d'une demande d'évaluation à l'INESSS et est disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Fiches_inscription/Guide_soumission.pdf.

- appuyer la mise à jour d'exigences institutionnelles relatives à l'information nécessaire lors du dépôt d'une demande d'évaluation de médicaments s'accompagnant de preuves du contexte réel, ainsi qu'à l'acceptabilité initiale de ces preuves pour une intégration aux dossiers d'évaluation.

Par ailleurs, bien que l'état des connaissances porte spécialement sur le contexte d'évaluation des médicaments, il importe de mentionner que certains des questionnements sur l'intégration des preuves du contexte réel dans les évaluations s'appliquent également dans les autres champs d'activités de l'INESSS. Ainsi, bien que la nature des données du contexte réel et certains enjeux diffèrent pour les objets évalués dans les autres secteurs de la santé et des services sociaux, les apprentissages qui émaneront de la présente revue de littérature seront utiles pour optimiser certaines pratiques déjà en place, en plus de favoriser une cohérence organisationnelle quant à l'intégration et à l'appréciation des preuves du contexte réel dans les travaux de l'Institut.

1 MÉTHODOLOGIE

Le présent état des connaissances est une revue narrative de la littérature portant sur l'intégration des données et des preuves du contexte réel dans les évaluations en appui à la prise de décision dans l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription. L'état des connaissances est à finalité informative et ne constitue pas un exposé de position (*position paper*) ou de recommandations.

1.1 Questions d'évaluation

- Comment les données et les preuves du contexte réel sont-elles définies et caractérisées?
  - Quelles sont les principales approches méthodologiques et sources de données utilisées pour générer les preuves?
  - Quels sont les avantages de ces preuves et quels défis posent-elles pour l'évaluation en soutien à la prise de décision?
- Quels sont les usages possibles des données et des preuves du contexte réel pendant les différentes phases du cycle de vie des médicaments?
  - Quelles sont les circonstances favorables et défavorables à leur usage en appui à la prise de décision dans le secteur des médicaments?
- Quelles sont les principales considérations pour l'intégration des preuves en contexte réel dans les évaluations en appui à la prise de décision dans le secteur des médicaments?
  - Quels sont les outils existants pour l'évaluation de la qualité méthodologique des études du contexte réel?
  - Quelles sont les dimensions pertinentes pour l'évaluation de la qualité des sources et des données en contexte réel?
  - Existe-t-il des cadres conceptuels pour guider l'intégration des preuves en contexte réel dans les évaluations en appui à la prise de décision?

1.2 Repérage d'information scientifique

La documentation publiée depuis 2010 a été repérée à l'aide de stratégies élaborées en collaboration avec un conseiller en information scientifique, présentées à l'annexe A. Il y a eu consultation des bases de données bibliographiques PubMed, Embase, PsycINFO et CINAHL qui a ainsi permis le recensement de 3 188 documents. De plus, divers sites Web (organismes gouvernementaux, sociétés savantes, etc.) ont servi pour la recherche de la littérature grise, dont la liste complète des organisations se trouve à l'annexe B. Afin d'approfondir certains thèmes, les publications citées par certains articles ont été

consultées, et des recherches par mots-clés ont été effectuées pour compléter la base d'information utile.

1.3 Sélection des publications

L'auteure a tout d'abord trié les documents en langue anglaise ou française recensés lors du repérage dans les bases de données bibliographiques sur la base des titres et des résumés, puis a poursuivi la sélection suivant la lecture complète des articles. Considérant la nature exploratoire et non systématique de cet état des connaissances, ainsi que sa portée relativement étendue, des critères d'inclusion peu spécifiques ont été utilisés pour sélectionner les publications. Ceux-ci incluent : les documents susceptibles d'apporter des éléments de réponse aux questions d'évaluation, les documents dont le sujet abordé était applicable dans le contexte de l'évaluation des médicaments aux fins de remboursement et les documents concernant des pays ou des autorités dont le système de santé est comparable à celui du Québec. Au total, 87 articles scientifiques et 32 documents ou pages Web de la littérature grise ont été retenus.

1.4 Extraction des données et synthèse

Les documents choisis ont d'abord été regroupés en fonction des trois principales questions d'évaluation, et les informations ont été extraites et classifiées par thématique. Ces thématiques correspondent aux sous-catégories des questions d'évaluation, et le tableau 1 les met en relation avec les objectifs opérationnels de l'état des connaissances. Une synthèse narrative a ensuite été effectuée pour chacune des thématiques, et le présent document constitue le résultat de ces différentes synthèses.

Tableau 1 Présentation sommaire des objectifs opérationnels de l'état des connaissances, des thématiques d'analyse et des sections correspondantes des résultats

Objectifs	Thématiques et sections correspondantes des résultats
1. Instaurer une compréhension organisationnelle commune des concepts liés aux données et aux preuves du contexte réel	Description des données et des preuves du contexte réel (2.1) • Définition des termes employés (2.1.1) • Approches méthodologiques employées pour générer des preuves du contexte réel (2.1.2) • Sources de données (2.1.3) • Avantages et défis des preuves du contexte réel (2.1.4 et 2.1.5) Usages actuels et suggérés des données et des preuves du contexte réel (2.2) Acceptabilité des preuves du contexte réel pour l'appréciation de l'efficacité des médicaments (2.3) • Situation actuelle et circonstances favorables (2.3.1) • Circonstances défavorables (2.3.2)

Objectifs	Thématiques et sections correspondantes des résultats
2. Outiller les équipes de production de l'INESSS sur les méthodes d'appréciation des données et des preuves du contexte réel au sein des évaluations	Qualité des études en contexte réel (2.4) • Évaluation de la qualité des études non randomisées (2.4.1) • Évaluation de la qualité des études randomisées (2.4.2) • Recommandations pour la qualité de l'information rapportée dans les études (2.4.3) Qualité des données du contexte réel (2.5) • Aptitude des données pour une utilisation secondaire (2.5.1) • Qualité des sources de données (2.5.2) • Dimensions de la qualité des données (2.5.3)
3. Appuyer la mise en œuvre d'exigences institutionnelles relatives à l'information nécessaire lors du dépôt d'une demande d'évaluation de médicaments s'accompagnant de preuves du contexte réel, ainsi qu'à l'acceptabilité initiale de ces preuves pour une intégration aux dossiers d'évaluation	Recommandations pour la qualité de l'information rapportée dans les études (2.4.3) Aptitude des preuves du contexte réel à soutenir la prise de décision (2.6)

1.5 Processus de consultation

Différentes modalités de consultation ont été mises en œuvre dans le cadre de l'élaboration de cet état des connaissances. D'abord, les membres des différentes directions de l'INESSS ont pu contribuer par des relectures, des groupes de discussion ainsi que la consultation du Comité interne de planification scientifique et stratégique regroupant l'ensemble des gestionnaires des équipes scientifiques de l'Institut. Le Conseil scientifique, dont le mandat consiste notamment à aviser l'Institut sur les questions méthodologiques et dont membres détiennent une expertise méthodologique pertinente à l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux, a également été consulté[2]. Le Conseil a contribué aux travaux en formulant des commentaires et en précisant certains enjeux abordés dans l'état des connaissances. Finalement, deux experts détenant une expérience dans l'utilisation des données et des preuves du contexte réel ont été sollicités pour une relecture du document.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche de réalisation de l'état des connaissances, les conflits d'intérêt ou de rôles déclarés par les membres du Conseil scientifique et les lecteurs externes ont été analysés en relation avec le sujet traité, et ont été jugés acceptables par rapport au sujet et au mandat qui leur était confié.

[2] La liste des membres du Conseil scientifique figure dans les pages liminaires du présent état des connaissances.

2 RÉSULTATS

Préalablement à la présentation détaillée des résultats, il est important de préciser que les données et les preuves du contexte réel représentent des catégories conceptuelles vastes et variées. Par conséquent, bien que de grandes lignes peuvent être tracées, les différentes notions abordées au fil des résultats ne sont pas nécessairement applicables à tous les cas possibles de données ou de preuves du contexte réel, et parallèlement, elles ne leur sont pas forcément exclusives (c.-à-d. que certaines notions s'appliquent aussi aux données et preuves qui ne sont pas considérées comme du contexte réel).

2.1 Description des données et des preuves du contexte réel de soins

Les définitions recensées pour les données et les preuves du contexte réel sont nombreuses, et les deux concepts sont parfois utilisés de façon interchangeable. Il existe toutefois une distinction entre les données (*real-world data* ou RWD), qui font référence à de l'information brute, et les preuves (*real-world evidence* ou RWE), qui impliquent une organisation de l'information menant à une conclusion ou à un jugement [Garrison *et al.*, 2007]. Les prochaines sections visent à préciser les différentes notions et à déterminer les avantages et les défis des différentes approches associées aux données et aux preuves en contexte réel, principalement pour le secteur de l'évaluation à des fins d'inscription des médicaments.

2.1.1 Définition des termes employés

Données du contexte réel

À l'heure actuelle, il n'y a pas de définition consensuelle pour les données ou les preuves du contexte réel, tant à l'échelle canadienne [Husereau *et al.*, 2019] qu'internationale [Makady *et al.*, 2017a], et différentes définitions et caractérisations ont été recensées dans la présente revue de littérature.

Dans le cadre des travaux du consortium européen GetReal sur l'intégration des données du contexte réel dans l'évaluation des médicaments [GetReal, 2020], des auteurs et auteures ont effectué une revue de la littérature et des entrevues de parties prenantes à propos des définitions employées [Makady *et al.*, 2017a]. Concernant plus spécialement les notions d'efficacité clinique comparative, ils ont répertorié 38 définitions des données du contexte réel, qu'ils ont classées en 4 catégories non mutuellement exclusives :

- données recueillies dans un cadre autre qu'un ECRA (c.-à-d. toutes les données de santé à l'exception de celles recueillies dans le cadre conventionnel d'un ECRA de phase III) : 53 % des définitions recensées;

- données recueillies dans un cadre non interventionnel / non contrôlé (c.-à-d. les données collectées sans interférence quant à l'assignation au traitement et (ou) au suivi des patients et patientes, et (ou) à la sélection de la population à l'étude). Une collecte de données *de novo* peut ou ne peut être effectuée dans ce contexte : 24 % des définitions recensées;
- données recueillies dans un cadre non expérimental (c.-à-d. dans un contexte où l'expérimentateur n'a aucun contrôle sur les conditions d'exposition à un traitement et où aucune collecte de données *de novo* ne se produit sur la base d'un protocole d'étude préétabli) : 13 % des définitions recensées;
- autres (c.-à-d. aucune des catégories mentionnées) : 11 % des définitions recensées.

Cette catégorisation met notamment en lumière deux catégories de données du contexte réel : les données primaires et les données secondaires. Les données primaires sont celles qui sont générées expressément pour répondre à une question de recherche et qui utilisent des méthodes et processus adaptés aux besoins d'information [Hox et Boeije, 2005]. L'utilisation secondaire des données se définit plutôt comme l'utilisation des données personnelles de santé d'une façon qui n'est pas directement liée à la prestation de soins, mais qui vise plutôt à créer de nouvelles informations ou connaissances à distance du contexte d'origine et sans que les initiateurs n'en soient nécessairement conscients [Scott *et al.*, 2017; Safran *et al.*, 2007]. Les défis liés à l'utilisation secondaire des données sont importants et concernent principalement le fait que ces données sont collectées en vue de répondre à des besoins cliniques ou administratifs, et par conséquent, il est fréquent qu'elles ne fournissent pas toute l'information nécessaire à des fins de recherche [Peek *et al.*, 2014].

Preuves du contexte réel

Les définitions recensées pour les preuves du contexte réel se rejoignent sur le fait qu'il s'agit d'une résultante de l'analyse des données du contexte réel. Deux dimensions ont également été suggérées dans la littérature pour caractériser les preuves du monde réel. D'abord, le cadre dans lequel les données sont générées : un contexte clinique ou communautaire, comparativement à des milieux universitaires ou de recherche [Sherman *et al.*, 2016]. Ce contexte peut se définir par les sources de données employées, et fait référence à la population concernée et au processus de génération des données [Jarow *et al.*, 2017; Makady *et al.*, 2017a; Sherman *et al.*, 2016]. Ainsi, la majorité des définitions et des organisations semblent reconnaitre les données générées de façon routinière et à d'autres fins que la recherche (p. ex. pour le suivi clinique ou la facturation) comme un élément descriptif important du contexte. La deuxième dimension se rapporte quant à elle à l'approche méthodologique employée pour la réalisation de l'étude, et certains auteurs et auteures se réfèrent précisément au type de devis d'étude utilisé [Makady *et al.*, 2017a; Sherman *et al.*, 2016], alors que pour d'autres, le concept fait plutôt référence au degré de pragmatisme, indépendamment du devis d'étude [Jarow *et al.*, 2017].

Le tableau 2 regroupe des définitions ou des descriptions de données et des preuves du contexte réel proposées par quelques groupes ou organisations, et elles sont présentées en anglais afin de faciliter les comparaisons et éviter une perte ou une modification du sens par la traduction.

Tableau 2 Définitions de données et preuves du contexte réel

Groupe ou organisation	Données du contexte réel (RWD)	Preuves du contexte réel (RWE)
European Medicines Agency (EMA)	*Routinely collected data relating to a patient's health status or the delivery of health care from a variety of sources other than traditional clinical trials* [Cave *et al.*, 2019].	*Real-world evidence (RWE) is then defined as the information derived from analysis of RWD* [Cave *et al.*, 2019].
FDA	*Real-world-data are data relating to patient health status and/or the delivery of health care routinely collected from a variety of sources* [FDA, 2018].	*The evidence derived from RWD through the application of research methods. For regulatory applications, RWE can further be defined as clinical evidence regarding the use and potential benefits or risks of a medical product derived from analysis of RWD* [FDA, 2018].
GetReal	*An umbrella term for data regarding the effects of health interventions (e.g. safety, effectiveness, resource use, etc.) that are not collected in the context of highly controlled RCT's. Instead, RWD can either be primary research data collected in a manner which reflects how interventions would be used in routine clinical practice or secondary research data derived from routinely collected data. Data collected include, but are not limited to, clinical and economic outcomes, patient-reported outcomes (PRO) and health-related quality of life (HRQoL). RWD can be obtained from many sources including patient registries, electronic medical records, and claims databases*. [GetReal, 2016].	*The evidence derived from the analysis and/or synthesis of real-world data (RWD)* [GetReal, 2016].
Glossaire en évaluation des technologies de la santé	*Data collected during the routine delivery of health care* [HTA Glossary, 2017].	*Evidence derived from the analysis of real world data* [HTA Glossary, 2018].
International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)	*Data used for decision-making that are not collected in conventional randomized controlled trials (RCTs)* [Garrison *et al.*, 2007].	non disponible

Groupe ou organisation	Données du contexte réel (RWD)	Preuves du contexte réel (RWE)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	*RWD is a commonly used term to describe data generated from sources that relate to everyday clinical practice, generally outside the artificial constraints of randomised controlled trials. In its broad definition, RWD can include data generated as part of pragmatic controlled trials. However, most RWD does not produce randomised evidence of treatment effect. In the context of Health Technology Assessment (HTA), RWD typically presents as observational data from registries, administrative databases and surveys* [Bell *et al.*, 2016].	non disponible
Santé Canada	*Real-world-data are data relating to patient health status and/or the delivery of health care routinely collected from a variety of sources* [Santé Canada, 2020].	*Real world evidence is the evidence regarding the usage, and potential benefits or risks, of a medical product derived from analysis of RWD* [Santé Canada, 2020]

2.1.2 Approches méthodologiques employées pour générer les preuves du contexte réel

Les devis d'études proposés pour les études en contexte réel se répartissent entre les approches observationnelles et expérimentales. Parmi les devis observationnels, les études de cohorte, de cas-témoin et les études transversales sont suggérées, ainsi que les séries de cas, les études avant-après et les rapports de cas [RWE Navigator, 2020b; Makady *et al.*, 2017a]. Les études observationnelles peuvent être prospectives ou rétrospectives, et la force des devis réside notamment dans l'emploi de méthodes statistiques robustes, visant notamment à limiter les biais possibles en lien avec l'absence de contrôle sur l'intervention à l'étude. Par exemple, des méthodes d'inférence causale peuvent permettre de simuler un ECRA à partir de données observationnelles, et ainsi obtenir des estimations d'effets similaires à celles qui auraient été obtenues dans l'ECRA (*target trial*) s'il avait eu lieu [Hernan et Robins, 2016].

Les approches expérimentales employées pour les études en contexte réel comprennent des devis randomisés et non randomisés, mais globalement, elles visent un plus grand niveau de pragmatisme que les devis plus traditionnels, dits explicatifs. Alors que l'approche explicative vise à comprendre une situation et à mettre en place un cadre pour que l'élément évalué ait la meilleure chance de démontrer un effet bénéfique, des auteurs et auteures ont proposé, dès 1967, que l'approche pragmatique ait plutôt comme objectif de soutenir une prise de décision concrète quant au choix d'un traitement en conditions réelles [Schwartz et Lellouch, 1967]. Il n'existerait toutefois pas de seuil strict ou de dichotomie entre les approches explicatives et pragmatiques mais plutôt un continuum, et très peu d'essais seraient purement explicatifs ou pragmatiques [Loudon *et al.*, 2015]. Trois attributs ont été proposés pour décrire les approches pragmatiques :

d'abord, une intention d'informer la prise de décision (patients et patientes, cliniciens et cliniciennes, administrateurs et administratrices, décideurs et décideuses), et en deuxième lieu, la sélection d'une population pertinente pour la prise de décision, c'est-à-dire une population représentative des patients et du contexte clinique concernés par la décision. Le troisième attribut est une intention de : 1) concentrer les procédés et la collecte de données sur les éléments favorisant une puissance suffisante pour éclairer les décisions cliniques et politiques ciblées par l'essai, ou de 2) mesurer un large éventail de résultats [Califf et Sugarman, 2015]. Différentes catégorisations et définitions ont été proposées, et selon les nomenclatures, les devis expérimentaux en contexte réel peuvent inclure les essais comparatifs non randomisés, les essais pragmatiques (randomisés ou non), les essais comparatifs sur cohortes, ainsi que les essais randomisés par grappe [RWE Navigator, 2020b; Makady *et al.*, 2017a].

2.1.3 Sources de données

Les sources de données du contexte réel sont multiples, et les plus fréquemment citées sont les registres, les dossiers médicaux électroniques, les banques de données médico-administratives et les données de facturation [RWE Navigator, 2020a; Berger *et al.*, 2017b; Makady *et al.*, 2017a; Garrison *et al.*, 2007]. Bien que ces sources semblent actuellement plus marginales dans le contexte de l'évaluation en soutien à la prise de décision, les réseaux sociaux et les différentes applications mobiles sont également cités comme des sources du contexte réel [RWE Navigator, 2020a; Makady *et al.*, 2017a]. Par ailleurs, parmi les différentes sources de données de santé générées par les personnes, des auteurs et auteures ont proposé quatre groupes de sources : 1) les données rapportées directement par les personnes (p. ex. les questionnaires ou les sondages); 2) les mesures liées à une tâche ou les tests fonctionnels (tels les tests mesurant les capacités physiques ou mentales en utilisant des capteurs ou des applications mobiles); 3) les données de capteurs actifs qui nécessitent une activation (comme la mesure autonome du taux de glucose dans le sang); et 4) les données de capteurs passifs qui n'interrompent pas les activités normales de la personne (p. ex. la mesure du rythme cardiaque) [Duke-Margolis Center for Health Policy, 2019].

2.1.4 Avantages

Pour préciser les avantages des preuves du contexte réel en relation avec l'évaluation des médicaments, des auteurs et auteures mentionnent que ces approches ne visent pas à remplacer les essais cliniques traditionnels, mais plutôt à compléter la base d'information disponible et à offrir différentes options de collecte de données [Annemans, 2017; Sherman *et al.*, 2016; Makady et Goettsch, 2015]. Les bénéfices généralement rapportés dans la littérature résident dans la complémentarité des approches employées pour générer les preuves, ainsi que dans les objectifs distincts poursuivis. Dans le cadre des évaluations en soutien à la prise de décision, les avantages potentiels peuvent se décliner en deux principaux volets : le type d'information collecté et la validité externe des études desquelles les preuves sont issues. D'abord, l'information recueillie peut inclure des éléments qui ne sont généralement pas collectés dans les essais cliniques

traditionnels. Ceci comprend notamment l'estimation d'effets du traitement en conditions réelles, de façon potentiellement plus détaillée et à plus long terme [Annemans, 2017; Berger *et al.*, 2017b; Makady *et al.*, 2017c]; l'identification de caractéristiques rares des patients et patientes et de leurs effets sur les traitements; le repérage des effets indésirables rares et à long terme [Annemans, 2017; Makady *et al.*, 2017c]; et l'appréciation de l'observance aux traitements [Makady *et al.*, 2017c]. Les études en contexte réel peuvent également permettre de comparer de multiples options de traitement entre elles [Annemans, 2017], de fournir de l'information sur l'utilisation des ressources [Makady *et al.*, 2017c], ainsi que sur la façon dont le contexte clinique, le prestataire de soins et les caractéristiques du système de santé influencent les résultats des traitements [Booth et Tannock, 2014]. De plus, les études peuvent permettre de valider que les résultats des essais cliniques randomisés se concrétisent bel et bien en pratique réelle [O'Leary et Cavender, 2020] et de préciser les sous-populations les plus susceptibles de bénéficier de l'intervention [Annemans, 2017].

Ensuite, certains auteurs et auteures rapportent que les études en contexte réel auraient une validité externe plus importante comparativement aux devis d'étude traditionnels, ou en d'autres mots, le potentiel de généralisation de leurs résultats serait plus important [Jarow *et al.*, 2017; Makady et Goettsch, 2015]. Cette plus grande représentativité pourrait notamment s'expliquer par le niveau plus élevé de pragmatisme des études [Jarow *et al.*, 2017], par la participation d'un grand nombre de sujets [O'Leary et Cavender, 2020], et par l'inclusion de populations généralement exclues des essais cliniques randomisés (p. ex. les enfants, les personnes âgées et les patients et les patientes porteurs de comorbidités) [Annemans, 2017; Berger *et al.*, 2017a; Makady et Goettsch, 2015]. Par ailleurs, les données pourraient potentiellement être plus représentatives en ce qui a trait à l'utilisation des ressources et des coûts [Annemans, 2017].

2.1.5 Défis

Globalement, les différents défis des preuves du contexte réel pour l'évaluation en soutien à la prise de décision concernent le niveau de confiance qui peut leur être accordée et peuvent être regroupés en deux catégories : la qualité des données utilisées et les risques de biais. L'utilisation secondaire implique que des données sont produites dans un contexte et sont utilisées dans un autre, ce qui peut amener des enjeux scientifiques et de gouvernance [Lipworth, 2019]. D'un point de vue scientifique, la qualité des données est un important défi [Lipworth, 2019; Annemans, 2017; Booth et Tannock, 2014], notamment parce que les personnes qui collectent les données, comme les professionnels de la santé, ne sont pas nécessairement formées quant aux standards souhaités pour les données et aux méthodes scientifiques associées [Lipworth, 2019]. La participation des cliniciens et cliniciennes et des prestataires de soins dans la génération de données de haute qualité va au-delà de la capture et de l'enregistrement des données et nécessite plutôt un changement de pratique afin que les résultats soient rapportés dans une forme consistante et standardisée [Krause et Saver, 2018]. Par ailleurs, considérant que les données secondaires sont collectées à d'autres

fins que la recherche, il est possible que des éléments de données soient manquants ou collectés d'une façon non structurée [O'Leary et Cavender, 2020; Jarow *et al.*, 2017; Makady et Goettsch, 2015], ce qui pourrait affecter l'intégrité et à la qualité des données [Annemans, 2017; Hersh *et al.*, 2013]. L'utilisation secondaire peut également entraîner des enjeux éthiques et de gouvernance, ou plus spécialement, des défis liés à l'autogouvernance. Les normes méthodologiques encadrant les approches de recherche en contexte réel étant encore en développement, le potentiel que les intérêts commerciaux, politiques ou personnels des investigateurs et investigatrices influencent les résultats de recherche serait plus grand que pour les études traditionnelles [Lipworth, 2019]. Par exemple, l'absence d'exigence d'enregistrement systématique ou de publication d'un protocole rend possibles les analyses de données multiples avec différentes approches de modélisation, jusqu'à ce que des résultats jugés favorables soient obtenus [Hampson *et al.*, 2018]. Un autre exemple concerne les registres autogérés par des groupes de cliniciens et cliniciennes, et pour lesquels le choix de l'inclusion des patients et patientes se fait au cas par cas, soulevant des questions éthiques sur les processus de recherche [Lipworth, 2019].

Bien que chaque devis comporte des enjeux particuliers, les études en contexte réel ont globalement une validité interne plus faible que les essais cliniques randomisés traditionnels et elles sont particulièrement plus sujettes à des risques de biais [O'Leary et Cavender, 2020; Annemans, 2017; Grimes et Schulz, 2002]. Les principaux types de biais sont les biais de sélection, d'information et de confusion, et leur présence entraîne de l'incertitude dans les résultats et peut limiter l'établissement d'un lien causal entre les variables [Makady et Goettsch, 2015; Grimes et Schulz, 2002]. Le biais de sélection implique que les groupes à l'étude ne sont pas comparables (comme par l'absence de répartition aléatoire); le biais d'information résulte d'une collecte incorrecte des éléments de l'intervention ou de ses effets (en raison de données manquantes, entre autres); et le biais de confusion origine de l'interférence d'une variable de confusion dans la relation entre la variable indépendante et la variable dépendante (parce que la source de données ne capte pas ce facteur confondant, par exemple). Toutefois, différentes modalités existent pour limiter les risques de biais, notamment par des méthodes d'analyses statistiques, et ainsi soutenir la réalisation d'études de qualité menant à des résultats fiables [Visvanathan *et al.*, 2017].

Par ailleurs, bien que les études en contexte réel présentent habituellement une validité externe avantageuse comparativement aux devis plus traditionnels, il faut demeurer prudent quant aux conclusions sur la généralisabilité des résultats [Lipworth, 2019]. Ces études sont réalisées dans des contextes usuels et le comparateur est généralement l'intervention courante, mais la pratique clinique, la population concernée et les modèles de gestion des soins peuvent différer d'un pays à l'autre, et ainsi limiter la transférabilité des résultats [Makady *et al.*, 2018; Oortwijn, 2018; Annemans, 2017]. De plus, la structure, la mise en place et le contenu des diverses banques de données peuvent être différents entre les régions ou les pays, ce qui amène un enjeu quant à l'applicabilité des données du contexte réel à travers les systèmes de santé [Eichler *et al.*, 2020; Annemans, 2017]. La validité externe peut également être limitée en raison des sources de données qui offrent souvent une information partielle quant à l'utilisation des

ressources de santé, comme les personnes couvertes par un régime d'assurance [Corrao et Cantarutti, 2018]. Finalement, la validité externe favorable des approches en contexte réel aura, dans les faits, peu d'incidence si la validité interne des études est questionnée [Sherman *et al.*, 2016].

2.2 Usages actuels et suggérés des données et des preuves du contexte réel

Plusieurs publications abordent les usages possibles des données et des preuves du contexte réel et le tableau 3 les présente en fonction des différentes phases du cycle de vie des traitements. De façon propre au domaine pharmaceutique, des auteurs et auteures ont par ailleurs effectué une revue de la littérature et les usages les plus fréquemment cités dans les publications étaient les activités liées au remboursement, y compris notamment l'évaluation comparative, les ententes de partage de risques et les analyses pharmacoéconomiques. Le deuxième thème le plus récurrent était les activités règlementaires, et plus spécialement le respect des engagements post-commercialisation, alors que le troisième touchait l'élaboration des médicaments, y compris l'étude de l'histoire naturelle de la maladie, la standardisation des résultats d'intérêt et la définition des sous-populations. Finalement, le quatrième volet le plus fréquemment cité avait trait aux études d'utilisation des médicaments, avec en exemple l'étude du dosage des médicaments dans la pratique clinique et l'évaluation de l'observance des patients et patientes aux traitements [Makady et Goettsch, 2015].

Par ailleurs, les travaux de l'European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) ont permis de brosser un portrait de l'usage des données de registres par les agences d'évaluation. Les résultats indiquent que l'emploi des données par les agences avait comme objectif, en ordre de fréquence, de fournir des données d'efficacité, de l'information quant à l'adoption actuelle ou potentielle des technologies, des données de sécurité ou sur les effets indésirables, des données de coûts, de l'information quant à l'histoire naturelle de la maladie ou de la condition de santé et des données de cohorte pour des analyses d'efficacité comparative [Mandeville *et al*., 2018].

Tableau 3 Usages actuels et suggérés des données et des résultats d'études du contexte réel en fonction du cycle de vie des technologies

PHASE DU CYCLE DE VIE	USAGES ACTUELS OU SUGGÉRÉS
Recherche et développement	• Produire de nouvelles hypothèses qui peuvent être testées dans des ECRA [Visvanathan *et al.*, 2017]. • Comprendre les besoins, le contexte clinique, l'histoire naturelle [Facey *et al.*, 2020; O'Leary et Cavender, 2020; Oortwijn, 2018; Makady et Goettsch, 2015]. • Définition des populations de patients et patientes pour les essais cliniques [Makady et Goettsch, 2015]. • Recrutement des participants pour des essais cliniques (identification des patients admissibles dans les banques de données) [Oortwijn, 2018]. • Contribution au pragmatisme des ECRA en intégrant des données du contexte réel [Oortwijn, 2018].

PHASE DU CYCLE DE VIE	USAGES ACTUELS OU SUGGÉRÉS
Préimplantation	**Contexte règlementaire** : • Intégration de données épidémiologiques [Facey *et al.*, 2020]. • Contextualisation des données et des résultats, intégration de résultats rapportés par les patients et patientes [Facey *et al.*, 2020]. • Comparaisons historiques ou externes [Franklin *et al.*, 2019; Dreyer, 2018; Berger *et al.*, 2017a]. • Extension d'indications [Franklin *et al.*, 2019; Dreyer, 2018; Miksad et Abernethy, 2018]. **Contexte d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux (ETMISSS) :** • Description pratique clinique actuelle et données contextuelles [Facey *et al.*, 2020; Oortwijn, 2018; Makady et Goettsch, 2015]. • Comparateurs externes et comparaisons indirectes [Facey *et al.*, 2020; Oortwijn, 2018; Makady et Goettsch, 2015]. • Analyses économiques (données pour les modélisations) [Roberts et Ferguson, 2021; Facey *et al.*, 2020; Makady et Goettsch, 2015]. • Extension d'indications [Tadrous *et al.*, 2020].
Implantation limitée	**Contexte règlementaire :** • Suivi en contexte réel pour des approbations précoces ou conditionnelles [Franklin *et al.*, 2019; Berger *et al.*, 2017a]. **Contexte d'ETMISSS :** • Ententes de partage de risques ou implantation conditionnelle et suivi en contexte réel [Coyle *et al.*, 2020; Facey *et al.*, 2020; Tadrous *et al.*, 2020; Oortwijn, 2018; Makady et Goettsch, 2015].
Diffusion / implantation généralisée	**Contexte règlementaire :** • Études post-commercialisation, surveillance de l'innocuité et des effets indésirables à long terme [Facey *et al.*, 2020; O'Leary et Cavender, 2020; Franklin *et al.*, 2019; Miksad et Abernethy, 2018; Visvanathan *et al.*, 2017; Booth et Tannock, 2014]. **Contexte d'ETMISSS :** • Réévaluer et compléter les informations cliniques et économiques disponibles lors de l'évaluation initiale; amélioration des estimations des effets du traitement en conditions réelles; évaluation des caractéristiques rares des patients et patientes et des effets indésirables rares [Facey *et al.*, 2020; Annemans, 2017; Makady *et al.*, 2017c]. • Évaluation de l'utilisation en pratique clinique et de l'adhésion au traitement [Facey *et al.*, 2020; Berger *et al.*, 2017a; Makady *et al.*, 2017c; Makady et Goettsch, 2015]. • Évaluation des bénéfices et des effets à long terme [Coyle *et al.*, 2020; Eichler *et al.*, 2019; Annemans, 2017]. • Comparaison de multiples options de traitement entre elles [Annemans, 2017]. • Soutien du désinvestissement [Oortwijn, 2018].

2.3 Acceptabilité des preuves du contexte réel pour l'appréciation de l'efficacité des médicaments

2.3.1 Situation actuelle et circonstances favorables

Évaluation règlementaire

Reconnaissant la valeur, mais également les enjeux associés aux essais cliniques traditionnels, la plupart des agences règlementaires ouvrent la porte à l'intégration des données et des preuves du contexte réel dans les évaluations de mise en marché [Cave *et al.*, 2019; Santé Canada, 2019; FDA, 2018]. Santé Canada les accepte dans les demandes d'homologation déposées par les fabricants, en précisant des situations propices à leur intégration telles que l'élargissement d'indications pour les populations souvent exclues des essais cliniques (p. ex. les enfants, les personnes âgées et les femmes enceintes) et les médicaments ou maladies pour lesquels les essais cliniques ne sont pas faisables, comme dans le cas des maladies rares [Santé Canada, 2019]. À l'heure actuelle, l'organisme n'a pas établi de ligne directrice pour caractériser la qualité des données [Santé Canada, 2020], et bien que tous les types de devis soient acceptés, le poids dans la décision règlementaire serait variable en fonction des situations particulières [CADTH, 2018]. Pour sa part, bien qu'elle considère toujours l'ECRA comme le standard applicable, l'Agence européenne des médicaments (EMA) reconnait que pour un nombre croissant de produits, le développement de connaissances par les approches traditionnelles pose problème, et que le recours aux preuves du contexte réel peut être bénéfique. Cette situation concernerait plus particulièrement les traitements avancés[3] ou pour des maladies rares, pour des conditions accompagnées d'importants besoins non comblés, et pour lesquelles l'ECRA n'est pas possible ou éthique. À ce jour, l'expérience de l'EMA montre que l'intégration de preuves du contexte réel a été motivée par la volonté de mettre en marché des produits de façon précoce, mais sécuritaire, pour des patients et patientes qui ont des options de traitement limitées ou lorsque des éléments d'incertitude demeurent [Cave *et al.*, 2019]. Du côté de la FDA, les approbations passées suggèrent que le contexte de maladies rares semble également être un élément propice à l'intégration des preuves du monde réel, tout comme les soins oncologiques [FDA, 2018]. Par ailleurs, l'organisation américaine mentionne qu'elle ne favorise pas un type de sources de données en particulier, et que les données devraient être sélectionnées sur la base de leur pertinence pour répondre à une question règlementaire particulière [FDA, 2018].

Dans une revue commandée par l'entreprise Sanofi, des auteurs et auteures ont recensé les situations pour lesquelles des preuves du contexte réel ont été intégrées dans des évaluations règlementaires de la FDA, de l'EMA, de Santé Canada et de la Japan's Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, et ce, pour de nouveaux médicaments et des extensions de lignes de produits déjà disponibles [Bolislis *et al.*, 2020]. Les situations

[3] Dans le contexte de l'EMA, les traitements avancés regroupent les médicaments à usage humain qui reposent sur des gènes, des tissus ou des cellules : *Advanced therapy medicinal products: Overview* [site Web], disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview.

où des modifications d'approbations reposaient sur des données de pharmacovigilance n'ont pas été incluses, puisqu'il s'agit d'une pratique courante. Les auteurs et auteures ont repéré 27 cas entre 1998 et 2019, desquels 17 étaient pour de nouveaux médicaments, et 10 pour des extensions d'indications (y compris notamment un dispositif médical : l'implantation valvulaire aortique par cathéter). Les approbations de nouveaux médicaments concernaient toutes des maladies rares, et les preuves du contexte réel ont été principalement utilisées comme information comparative pour les études cliniques, notamment en tant que groupe témoin ou cohorte historique. Pour les extensions de ligne de produits, les preuves ont soutenu l'élargissement de la population (p. ex. chez les enfants), l'approbation d'une nouvelle indication ou une modification de l'étiquetage concernant l'innocuité ou l'efficacité (comme la tolérabilité et l'efficacité pendant la grossesse). L'analyse des différentes situations a mené les auteurs et auteures à conclure que trois principaux facteurs semblent influencer l'acceptabilité des données du contexte réel dans les évaluations règlementaires : un contexte de maladie rare, la présence de besoins de santé non comblés et une situation pour laquelle un ECRA n'est pas réalisable [Bolislis *et al.*, 2020]. Ces catégories ne sont pas mutuellement exclusives, et la plupart des situations recensées étaient des combinaisons de deux ou trois facteurs, et dans seulement quatre cas, un seul facteur a été observé (deux pour lesquels un ECRA était considéré irréalisable, et deux, en raison d'un besoin non comblé significatif).

Évaluation à des fins de remboursement

Différentes revues ont été réalisées dans l'objectif de brosser un portrait de l'intégration des preuves du contexte réel dans les évaluations des médicaments aux fins d'inscription, et ce, en combinant les informations disponibles publiquement et les consultations d'organisations ciblées [CADTH, 2018; Makady *et al.*, 2018; Makady *et al.*, 2017b]. Les politiques ou les lignes directrices de six agences européennes d'évaluation (le NICE, la Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency ou TLV, l'Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), la Haute Autorité de Santé (HAS), l'Italian Medicines Agency (AIFA) et la National Health Care Institute ou ZIN) ont été comparées, et bien que des similitudes aient été constatées sur l'acceptabilité des preuves du contexte réel, des différences notables existent quant à l'impact réel de cette source d'information [Makady *et al.*, 2017b]. Sans exception, toutes les organisations acceptent les preuves du contexte réel et considèrent qu'elles peuvent être utilisées pour informer sur les effets des traitements évalués dans des circonstances particulières. Elles adoptent de façon unanime la vision traditionnelle de la hiérarchie des preuves et jugent ainsi généralement les études en contexte réel comme ayant un niveau de qualité et de fiabilité plus faible. Deux agences (NICE et ZIN) reconnaissent toutefois explicitement les limites associées à cette hiérarchie et précisent que cette vision ne doit pas mener à l'exclusion systématique des autres types de preuves pouvant être utiles à la prise de décision. Par ailleurs, l'usage concret que semblent faire les agences des données intégrées dans les évaluations varie : alors que pour trois agences (NICE, TLV et ZIN), il est jugé possible de conclure de l'efficacité d'un traitement sur la base de preuves du contexte réel dans des circonstances exceptionnelles (p. ex. une maladie rare), une agence mentionne ne pas être favorable à cette pratique (IQWiG), alors qu'aucune

information n'a été recensée à ce sujet dans la revue pour les deux autres agences (la HAS et l'AIFA) [Makady *et al.*, 2017b]. Des constats similaires ont été notés pour les agences d'évaluation canadiennes (y compris l'INESSS), australiennes et néo-zélandaises : elles acceptent les preuves du contexte réel, mais considérant l'ECRA comme l'étalon de référence, elles les perçoivent principalement comme une source d'information secondaire pour la prise de décision [CADTH, 2018]. Dans une revue portant plus spécialement sur l'intégration des preuves du contexte réel dans l'évaluation de médicaments pour le mélanome par cinq agences européennes (NICE, Scottish Medicines Consortium ou SMC, HAS, IQWiG et ZIN), 28 des 52 rapports recensés (soit 54 % d'entre eux) ont intégré ce type d'information dans l'évaluation comparative des produits, et de ce nombre, 7 l'ont fait pour l'efficacité, et 6 pour l'innocuité [Makady *et al.*, 2018]. Les sources de données employées pour ces deux volets étaient principalement des résultats d'études observationnelles et de registres, et l'appréciation de la qualité des données intégrées n'était généralement pas explicite dans les publications. En outre, lorsque les rapports mentionnaient qu'une appréciation avait été réalisée, la nature de l'appréciation était négative ou non décrite.

En résumé, bien qu'il n'y ait pas de consensus concernant le moment idéal du cycle de vie des produits pour intégrer des preuves du contexte réel dans les évaluations [Oortwijn, 2018], certaines circonstances favorables à l'intégration des données et des études du contexte réel dans les évaluations règlementaires et de remboursement ont été repérées, et sont présentées au tableau 4.

Tableau 4 Circonstances favorables à l'intégration des preuves du contexte réel comme source principale d'information pour l'appréciation de l'efficacité des médicaments dans les évaluations règlementaires et de remboursement

Absence de données d'ECRA / ECRA non réalisable
• Populations ou situations pour lesquelles aucun ECRA n'a été réalisé ou impossibilité de le faire, comme chez des populations vulnérables généralement exclues (enfants, personnes âgées, patients et patientes porteurs de comorbidités) [Bolislis *et al.*, 2020; CADTH, 2020; O'Leary et Cavender, 2020; Husereau *et al.*, 2019; Santé Canada, 2019; CADTH, 2018]. • Données importantes qui ne sont pas captées dans ECRA [Husereau *et al.*, 2019; CADTH, 2018]. • Comparateurs des essais cliniques non pertinents localement [Husereau *et al.*, 2019].
Maladies rares ou traitements ciblés
• Maladies rares [Bolislis *et al.*, 2020; CADTH, 2020; Cave *et al.*, 2019; Franklin *et al.*, 2019; Santé Canada, 2019; Dreyer, 2018; FDA, 2018]. • Traitements qui ciblent de petites populations [Tadrous *et al.*, 2020; Franklin *et al.*, 2019].
Besoins de santé non comblés
• Besoin non comblé significatif [Bolislis *et al.*, 2020; CADTH, 2018]. • Traitement pour une maladie mortelle ou fortement débilitante qui a peu d'options de traitement [Franklin *et al.*, 2019; CADTH, 2018].
Taille de l'effet
• Traitement prometteur avec effet anticipé important [Franklin *et al.*, 2019; FDA, 2018].

2.3.2 Circonstances défavorables

On constate un usage relativement mineur des preuves du contexte réel pour l'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité des médicaments, et cette situation pourrait s'expliquer par des barrières techniques, méthodologiques et conceptuelles. D'abord, considérant que les évaluations sont obligatoires pour que les médicaments soient mis en marché et remboursés, une quantité limitée de preuves du contexte réel est nécessairement disponible au moment de l'évaluation initiale, restreignant de ce fait leur utilisation à des situations particulières [Makady, 2018]. Un manque de vision commune entre les organisations est également soulevé comme un élément contributif, et les différentes agences règlementaires et d'évaluation ont commencé seulement au cours des dernières années à collaborer pour renforcer leur compréhension du sujet [Makady, 2018; Makady et Goettsch, 2015]. De plus, l'absence de ligne directrice sur les approches d'inclusion, d'analyse et d'interprétation des preuves du contexte réel en soutien à la prise de décision amène un manque de standardisation et d'harmonisation des outils et des méthodes, et limite ainsi leur utilisation [Makady, 2018; Makady et Goettsch, 2015]. Ce manque de familiarité avec certaines approches, combiné à la perception répandue que les études en contexte réel sont automatiquement de moindre qualité, engendre donc une réticence des décideurs et des décideuses à adopter et à intégrer de nouvelles approches [Eichler *et al.*, 2020; Makady et Goettsch, 2015], certains auteurs et auteures utilisant même l'expression « aversion méthodologique dans la règlementation des médicaments » [Bauer et König, 2014]. Toutefois, il est avancé que bien qu'une adoption non critique des nouvelles méthodologies puisse conduire à des conclusions et à des décisions inadéquates, écarter systématiquement de nouvelles approches robustes pourrait entraîner des conséquences tout aussi néfastes [Eichler *et al.*, 2020]. Considérant que l'ECRA reste le standard méthodologique dans l'élaboration des médicaments [Cave *et al.*, 2019; Pearson *et al.*, 2018], les décideurs et décideuses seraient également réticents à l'intégration plus généralisée des preuves du contexte réel, en raison du potentiel que cela mine les incitatifs pour les fabricants à réaliser des études cliniques traditionnelles [Pearson *et al.*, 2018].

2.4 Qualité des études en contexte réel

Les études en contexte réel de soins reposent sur diverses approches méthodologiques. Considérant la variété de devis d'études, de sources de données et d'approches analytiques, il en résulte une difficulté à apprécier la qualité des études et des preuves d'une façon harmonisée [Gliklich et Leavy, 2020]. Différents devis peuvent être utilisés pour les études en contexte réel (voir la section 2.1.2) et plusieurs outils d'évaluation ont été conçus pour apprécier la qualité de ces études, sans nécessairement faire référence au contexte réel de soins. La classification des outils se fait souvent en fonction du type d'assignation aux traitements (aléatoire ou non).

2.4.1 Évaluation de la qualité des études non randomisées

Cette catégorie comprend à la fois des outils d'évaluation de la qualité des études expérimentales et observationnelles. Les revues de littérature réalisées sur le sujet ont recensé de nombreux outils d'évaluation, dont les composantes évaluées et la qualité étaient variables, et considérant les particularités de chacun des devis d'étude, les auteurs et auteures s'entendent sur le fait qu'aucun outil disponible ne permet à lui seul l'évaluation de la qualité des différentes études non randomisées [Quigley *et al.*, 2019; Jarde *et al.*, 2012; Sanderson *et al.*, 2007]. Le tableau 5 fait état des dimensions considérées par ces auteurs et auteures pour l'appréciation des différents outils d'évaluation de la qualité des études non randomisées.

Par ailleurs, bien que de nombreux outils existent pour l'évaluation de la qualité des études non randomisées, une récente revue met en évidence que les outils conçus pour évaluer la qualité des ECRA sont fréquemment utilisés de façon inappropriée pour apprécier la qualité de telles études [Quigley *et al.*, 2019]. De plus, une révision des lignes directrices méthodologiques d'organismes d'évaluation (y compris notamment l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), le NICE et la HAS) révèle que seule l'ACMTS recommande explicitement un outil d'évaluation, soit celui élaboré par le Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Certaines agences recommandent qu'une évaluation critique soit réalisée sans toutefois préciser d'outil, alors que d'autres ne fournissent pas d'information explicite sur l'évaluation de la qualité des études non randomisées [Quigley *et al.*, 2019]. Ces constats supportent le fait que bien que les agences d'évaluation reconnaissent l'importance grandissante des études non randomisées, il n'y a pas de consensus ou de lignes directrices harmonisées sur l'appréciation de ce type de preuves [Quigley *et al.*, 2019; Makady *et al.*, 2017b].

Le tableau 6 consigne certaines caractéristiques des outils les plus fréquemment utilisés selon la revue de Quigley et ses collaborateurs, ainsi que des outils supplémentaires recensés dans le cadre de la présente revue de littérature :

- ArRoWS (*Assessment of Real-World Observational Studies critical appraisal tool*) est un outil récemment élaboré et se veut utilisable pour les différents devis d'études en contexte réel. De plus, il comprend des items propres à l'utilisation des bases de données électroniques;
- ISPOR-AMCP-NPC *Good Practice Task Force report* (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research - Academy of Managed Care Pharmacy - National Pharmaceutical Council) a été conçu par des organisations pertinentes dans le contexte des travaux de l'INESSS;
- *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) comprend une série d'outils applicables pour différents types de devis de recherche.

Par ailleurs, la révision des outils du tableau 6 met en évidence que la notion de qualité des données est peu explorée, et n'est donc pas directement prise en compte dans l'appréciation de l'étude et de ses résultats. Plusieurs outils abordent le concept de

données manquantes (ou de perte de suivi), mais sans toutefois traiter directement de la qualité des données. Seuls les outils ArRoWS et ISPOR-AMCP-NPC abordent directement la notion de qualité des données utilisées, et le tableau 7 fait état de ces items. À noter que le questionnaire créé par ISPOR-AMCP-NPC est maintenant disponible en version interactive Web et permet notamment d'obtenir une rétroaction en temps réel lors de l'évaluation des études[4].

[4] Assessing the Evidence for Health Care Decision Makers, Disponible à: https://www.healthstudyassessment.org/.

Tableau 5 Dimensions considérées dans des revues d'outils d'évaluation de la qualité d'études non randomisées

Études expérimentales et observationnelles [Quigley *et al.*, 2019]	Études observationnelles [Jarde *et al.*, 2012]	Études observationnelles [Sanderson *et al.*, 2007]
1. **Devis d'étude appropriée** - Un objectif clair, précis et pertinent dans le contexte de la littérature est énoncé. 2. **Critères de sélection / inclusion des patients et patientes** - Des critères d'inclusion clairs sont définis. 3. **Insu des sujets et du personnel** - Les détails du caractère à l'insu sont fournis. 4. **Évaluation des résultats / de l'exposition** - Les résultats / l'exposition ont-ils été mesurés de manière fiable ou en utilisant un critère objectif? 5. **Suivi / traitement des données manquantes** - La durée du suivi était-elle suffisante? Les sujets qui se sont retirés de l'étude ont-ils été décrits et inclus dans l'analyse? 6. **Information rapportée** - Les descriptions des groupes sont-elles suffisantes pour permettre des comparaisons? Y a-t-il des indications d'une présentation sélective des résultats? 7. **Comparabilité des sujets** - Les sujets inclus reflètent-ils la population totale de patients et patientes? En sont-ils à un moment similaire au cours de la maladie? 8. **Paramètres finaux étudiés appropriés** - Les paramètres finaux étudiés étaient-ils appropriés? 9. **Confusion** - Les facteurs de confusion sont-ils repérés et des stratégies sont-elles en place pour y faire face? 10. **Calcul prospectif de la taille de l'étude** - Comment les calculs de puissance de la taille de l'échantillon ont-ils été effectués? 11. **Analyse statistique appropriée** - Une analyse statistique appropriée a-t-elle été réalisée? 12. **Évaluation globale de l'étude** - L'étude globale est-elle de qualité adéquate?	1. **Représentativité**. Les participants et les non-participants sont comparables sur toutes les caractéristiques importantes, y compris les moments et les situations échantillonnés, de sorte que l'échantillon sélectionné représente correctement la population cible de l'étude. 2. **Sélection**. Les différents groupes de participants sont comparables sur toutes les caractéristiques importantes sauf sur les variables étudiées. 3. **Mesure**. Les instruments utilisés pour collecter les données sont appropriés (valides et fiables). 4. **Collecte de données.** La comparabilité des groupes et la qualité des données ne sont pas influencées par les enjeux pouvant apparaître lors de la collecte et de la gestion des données. 5. **Statistiques et analyse des données**. Les différents groupes restent comparables malgré des données incomplètes (en raison de données manquantes ou de perte de suivi) et les variables potentiellement confondantes sont contrôlées dans l'analyse statistique. 6. **Financement**. Les sources de financement et d'éventuels conflits d'intérêts n'ont pas influencé l'étude.	1. **Méthodes pour la sélection des participants**. La population source est appropriée (cas, témoins et cohorte) et les critères d'inclusion et d'exclusion sont définis. 2. **Méthodes pour la mesure des variables d'exposition et de résultats.** La mesure pour l'exposition et les résultats sont appropriés. 3. **Sources de biais propres au devis (excluant le biais de confusion).** Les méthodes sont appropriées pour traiter les problèmes propres au devis tels que les biais de rappel, de l'intervieweur, de pertes de suivi ou liés à l'insu. 4. **Méthodes pour le contrôle des biais de confusion.** Le devis et (ou) les méthodes analytiques sont appropriées. 5. **Méthodes statistiques (excluant le contrôle des biais de confusion).** L'utilisation des méthodes statistiques pour l'analyse primaire des effets est appropriée. 6. **Conflits d'intérêts.** Les conflits d'intérêts ou les sources de financement sont déclarés.

Tableau 6 Caractéristiques d'outils d'évaluation de la qualité d'études non randomisées

Outils	Devis d'études évalués	Nombre d'items évalués	Gradation
NOS (*Newcastle-Ottawa Scale for observational studies*) [Ottawa Hospital Research Institute, 2011]	Outils distincts selon le devis : • Études cas-témoin • Études de cohorte	8 items regroupés en 3 dimensions (sélection, comparabilité et exposition [cas-témoin] ou résultat [cohorte]).	Attribution d'étoiles, pour un total maximal de 9.
MINORS (*Methodological index for non-randomized studies*) [Slim *et al.*, 2003]	Études d'interventions chirurgicales	8 items méthodologiques applicables pour toutes les études, et 4 items additionnels pour les études comparatives.	Échelle de 0 à 2 pour chaque item. 0 (non rapporté); 1 (rapporté, mais inadéquat); 2 (rapporté et adéquat).
ROBINS-I (*Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions*) [Sterne *et al.*, 2016]	Études non randomisées comparatives d'interventions	34 items regroupés en 7 dimensions qui représentent les types de biais possibles (facteurs de confusion, sélection des participants, classification des interventions, écarts par rapport aux interventions planifiées, données manquantes, mesures des résultats, sélection de l'information rapportée).	Oui; probablement oui; non; probablement non; pas d'information.
JBI-MAStARI (Joanna Briggs Institute - *Meta-Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument*) [University of Adelaide, 2020]	Outils distincts selon le devis : • Études quasi-expérimentales • Études de cohorte • Études cas-témoin • Études de séries de cas	• 9 items pour les études quasi-expérimentales; • 11 items pour les études de cohorte; • 10 items pour les études cas-témoin; • 8 items pour les études de séries de cas.	Oui; non; n'est pas clair; sans objet.
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) [SIGN, 2020]	Outils distincts selon le devis : • Études cas-témoin • Études de cohorte	• 15 items pour études cas-témoin; • 18 items pour études de cohorte.	Oui; non; ne peut répondre; sans objet.
ArRoWS (*Assessment of Real-World Observational Studies critical appraisal tool*) [Coles *et al.*, 2020]	Études observationnelles d'efficacité des interventions : • Études cas-témoin • Études de cohorte • Études utilisant des bases de données électroniques	• 16 items, dont certains propres au devis d'étude.	Bon; modéré; faible; n'est pas clair.

Outils	Devis d'études évalués	Nombre d'items évalués	Gradation
A questionnaire to assess the relevance and credibility of observational studies to inform health care decision making (ISPOR-AMCP-NPC *Good Practice Task Force report*) [Berger *et al.*, 2014]	Études observationnelles prospectives et rétrospectives	33 items regroupés en 2 dimensions (pertinence et crédibilité).	Oui; non; ne peut répondre (sans objet; non rapporté; pas assez d'information; pas assez de formation).
CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) [CASP, 2020]	Outils distincts selon le devis : • Études cas-témoin • Études de cohorte	11 items (études cas-témoin) ou 12 items (études de cohorte) regroupés en 3 dimensions (validité des résultats, description des résultats et pertinence des résultats localement).	Oui; non; ne sait pas.

Tableau 7 Items concernant la qualité des données dans deux outils d'évaluation des études non randomisées

Outil	Items	Justification ou précisions
ArRoWS (*Assessment of Real-World Observational Studies critical appraisal tool)* [Coles *et al.,* 2020]	Les auteurs et auteures ont-ils répertorié / référencé (à partir de la littérature précédente) un ensemble de codes pour les tests, interventions, traitements et évènements cliniques pertinents (par exemple, codes ICD, codes de lecture)?	• Suffisamment de détails sur les codes utilisés devraient être fournis pour permettre à d'autres auteurs et auteures de répliquer l'étude. • Les codes utilisés devraient être déterminés *a priori* et sur la base de la littérature pertinente. • Lorsque cela est possible, les auteurs et auteures devraient présenter la sensibilité et la spécificité des codes utilisés.
A questionnaire to assess the relevance and credibility of observational studies to inform health care decision making (ISPOR-AMCP-NPC *Good Practice Task Force report*) [Berger *et al.*, 2014]	Les sources de données étaient-elles suffisantes pour soutenir l'étude?	Questions à considérer : • Tous les résultats, expositions, facteurs de prédiction et de confusion potentiels et modificateurs d'effets ont-ils été clairement définis? • Les sources de données et les détails des méthodes d'évaluation pour chaque variable d'intérêt ont-ils été décrits de manière adéquate? • Les méthodes d'évaluation et (ou) les définitions étaient-elles les mêmes dans tous les groupes de traitement? • La fiabilité et la validité des données ont-elles été décrites, y compris les vérifications de la qualité des données et les procédures de nettoyage des données? • Les sources de données ont-elles déjà été utilisées pour la recherche? • Des données fiables et valides étaient-elles disponibles sur les facteurs de confusion importants ou les modificateurs d'effets?

2.4.2 Évaluation de la qualité des études randomisées

L'outil le plus utilisé pour l'évaluation des biais des essais randomisés est le *Cochrane risk-of-bias tool* (RoB), dont la première version a été proposée en 2008 et la deuxième (RoB 2), en 2019 [Sterne *et al.*, 2019]. Principalement conçu pour évaluer la qualité des essais comparatifs randomisés, l'outil est structuré autour de six groupes de biais possibles : biais de sélection, biais de performance, biais de détection, biais d'attrition, biais lié à l'information rapportée et autres biais. Une version adaptée a récemment été proposée pour l'évaluation du risque de biais des essais randomisés par grappe, un devis pouvant être mis à profit dans les études expérimentales en contexte réel. Il comprend une dimension supplémentaire comparativement à l'outil original, et ce, afin de prendre en compte la possibilité de biais d'identification / de recrutement. Ce biais est propre à la méthode de randomisation par grappe et origine du fait que l'assignation aléatoire s'effectue pour des groupes de personnes, plutôt que pour des individus. De fait, cette particularité méthodologique peut amener certains biais particuliers, notamment lorsque des personnes sont recrutées pour l'étude après que les groupes (les grappes) aient été assignés à un traitement [Riskofbias.info, 2020].

2.4.3 Recommandations relatives à la qualité de l'information rapportée dans les études

Des recommandations ont été élaborées pour soutenir la transparence et la communication des résultats d'études, et ce, pour différentes approches méthodologiques. Les initiatives pertinentes sont présentées ici brièvement, puisque ces guides pourraient être mis à profit dans d'éventuelles exigences de l'INESSS relatives à l'admissibilité des preuves du contexte réel en appui aux évaluations des médicaments. Les diverses listes de contrôle abordées dans cette section se veulent des guides pour encourager la transparence dans le rapport de l'information, mais elles ne constituent pas des recommandations pour la réalisation des études ni des outils d'appréciation de la qualité scientifique des recherches ou des études.

Les recommandations CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) sont des directives pour communiquer les résultats des essais randomisés; la liste de 25 items est reconnue et acceptée depuis plusieurs années dans le milieu scientifique, et de nombreux journaux la recommandent dans leurs instructions de publications [Schulz *et al.*, 2010]. Les recommandations couvrent six dimensions, soit le titre et le résumé, l'introduction, les méthodes, les résultats, la discussion et les autres informations, et décrivent les éléments qui devraient être couverts pour chacune d'elles. Les directives CONSORT sont applicables aux devis traditionnels y compris deux groupes parallèles, mais des extensions ont été conçues pour d'autres approches méthodologiques expérimentales, telles que l'essai pragmatique [Zwarenstein *et al.*, 2008] et l'essai randomisé par grappe [Campbell *et al.*, 2012]. Ces extensions doivent être utilisées en parallèle de la liste originale CONSORT, et incluent des éléments propres à l'essai pragmatique (p. ex. l'explication de la pertinence des résultats évalués pour les parties

prenantes qui utiliseront les résultats de l'étude) et à l'essai randomisé par grappe (entre autres la taille des grappes et le coefficient de corrélation intragrappe).

Avec un objectif similaire, un processus collaboratif international a mené à l'élaboration d'une liste de vérification de 22 items qui devraient être abordés dans les publications d'études observationnelles : la déclaration STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) [Von Elm *et al.*, 2008]. La liste couvre les mêmes dimensions que CONSORT, et de nombreux journaux recommandent maintenant les directives STROBE dans les instructions aux auteurs et auteures en vue des publications, et il a été montré que ce processus améliorait la qualité des études publiées [Sorensen *et al.*, 2013; Cobo *et al.*, 2011; STROBE Statement, 2009].

Misant sur ces travaux, tout en reconnaissant que certains enjeux propres à l'utilisation secondaire des données de santé n'étaient pas explicitement pris en compte, une extension de STROBE a été élaborée, et est applicable spécialement aux études observationnelles intégrant des données collectées de façon routinière : RECORD (*Reporting of Studies Conducted Using Observational Routinely Collected Data).* Cette liste est constituée des mêmes 22 items que STROBE, auxquels s'ajoutent 13 éléments particuliers, tels que le nom des bases de données employées, les références concernant les études de validation des codes utilisés, l'information relative au couplage de bases de données, les méthodes de traitement des données, notamment [Benchimol *et al.*, 2015]. De façon similaire, une extension de RECORD a été créée, afin de considérer particulièrement les éléments essentiels à la communication des études réalisées à partir de données de santé observationnelles de routine collectées en pharmacoépidémiologie, RECORD-PE (*Reporting of Studies Conducted Using Observational Routinely Collected Health Data Statement for Pharmacoepidemiology*). Les 15 items de RECORD-PE doivent être utilisés aux côtés de ceux de RECORD et de STROBE, et concernent, par exemple, la définition de l'exposition au traitement, l'approche utilisée pour gérer les personnes ayant plus d'une exposition pertinente au médicament au cours de la période d'étude et l'interprétation de certains facteurs de confusion [Langan *et al.*, 2018]. L'annexe C fournit un tableau combinant les items de STROBE, de RECORD et de RECORD-PE. Par ailleurs, avec comme objectif de favoriser la reproductibilité des études sur les bases de données, des travaux réalisés conjointement par l'ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) et l'ISPOR ont également mené à la proposition d'une liste de paramètres pertinents à rapporter pour ces publications [Wang *et al.*, 2017]. Les informations qu'elle contient sont similaires à celles de RECORD, mais la présentation dans une liste unifiée (comparativement à deux listes parallèles pour RECORD et STROBE) pourrait en faciliter l'utilisation.

2.5 Qualité des données du contexte réel

Il apparait donc que les outils disponibles pour l'évaluation de la qualité méthodologique des études (voir les sections 2.4.1 et 2.4.2) abordent peu ou pas la notion d'utilisation secondaire et de qualité des données, et que malgré la multiplication des études sur bases de données, l'interprétation possible des preuves résultantes par les utilisateurs et

utilisatrices est limitée [Quigley *et al.*, 2019]. L'objectif de cette section consiste ainsi à informer sur les éléments de qualité des données au sens large, et pour ce faire, les principes d'aptitude des données pour une utilisation secondaire sont d'abord abordés, suivis par les notions de qualité des sources de données, ainsi que des composantes de la qualité des données.

2.5.1 Aptitude des données pour une utilisation secondaire

Pour fins de rappel, l'utilisation secondaire des données concerne l'emploi des données personnelles de santé d'une façon qui n'est pas directement liée à la prestation de soins, mais qui vise plutôt à créer de nouvelles informations ou connaissances à distance du contexte d'origine, et sans que les initiateurs n'en soient nécessairement conscients [Scott *et al*., 2017; Safran *et al*., 2007]. L'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) a proposé quatre caractéristiques que les données devraient présenter pour répondre aux besoins du système de santé. Elles devraient être : 1) exactes et ainsi refléter la réalité qu'elles doivent mesurer; 2) fiables, c'est-à-dire dignes de confiance; 3) actuelles, soit suffisamment à jour pour l'utilisation prévue et accessibles aux personnes autorisées quand ces dernières en ont besoin; et 4) comparables, c'est-à-dire uniformisées afin d'être transmises d'un site à un autre sans perte de signification ou regroupées avec d'autres données afin d'accroître le degré de confiance de l'utilisateur et de l'utilisatrice dans les conclusions qu'elles ont permis de tirer [ICIS, 2013].

De façon plus détaillée, des auteurs et auteures ont conçu un cadre d'évaluation de l'aptitude des données pour une utilisation secondaire au sein des études observationnelles, et ce cadre précise les caractéristiques que les données devraient avoir pour être utilisables à des fins de recherche [Shang *et al.*, 2018]. Plus spécialement, il vise à répondre à trois questions essentielles pour quiconque souhaite faire une utilisation secondaire des données :

- Les données sont-elles accessibles?
- Que contiennent les données?
- Est-ce que les données sont utilisables?

Pour ce faire, le cadre regroupe les différentes informations dont l'équipe de recherche devraient disposer pour juger du potentiel d'utilisation des données. Ainsi, pour les différentes caractéristiques énoncées, le cadre ne vise pas à soutenir une évaluation de l'attribut en soi, mais plutôt une appréciation de l'information disponible relative à cet élément. Les catégories proposées permettent d'évaluer la disponibilité d'informations concernant : 1) la gouvernance des données et les politiques d'accès (des principes clairs pour guider les utilisateurs et utilisatrices dans l'accès aux données);
2) la pertinence des données disponibles pour l'objet de la recherche;
3) les métadonnées descriptives et la provenance des données (données sur les données); 4) le caractère utilisable des données pour les fins de recherche, et
5) la qualité des données. Le tableau suivant fait état de ces cinq catégories, ainsi que des éléments de mesure correspondants.

Tableau 8 Cadre d'évaluation de l'aptitude des données pour une utilisation secondaire

Catégorie (information nécessaire)	Éléments de mesure
Gouvernance des données et politiques d'accès	• Caractère explicite et disponibilité de la documentation sur les politiques et la gouvernance des données • Capacité de mettre en œuvre une politique de gouvernance des données • Accessibilité technique et disponibilité des données
Pertinence	• Données descriptives sur l'organisation de santé où sont collectées les données • Documentation sur les modèles de données (comment les données sont modélisées / structurées et sous quelles formes) • Inventaire des principaux éléments de la base de données disponibles pour la recherche • Information temporelle disponible et récupérable
Métadonnées descriptives et provenance des données	• Provenance des données • Résumé du contenu de la base de données
Caractère utilisable des données pour les fins de recherche	• Représentation des données (comment les informations du contexte réel sont cartographiées, représentées et stockées) • Utilité générale (fiabilité des données pour la recherche) • Volume de données disponible suffisant pour la recherche • Capacité de lier les données de la base de données
Qualité	• Contrôle de la qualité des données • Qualité générale de la base de données : fiabilité de la base de données • Qualité de l'échantillon de données pour la recherche

Source : adapté de Shang *et al.*, 2018.

2.5.2 Qualité des sources de données

Comme il en a été fait mention antérieurement, les principales préoccupations liées à l'utilisation de données collectées à d'autres fins que la recherche sont les enjeux de qualité de ces données et le potentiel que cela ait des répercussions négatives sur les conclusions tirées des études [Annemans, 2017; Hersh *et al.*, 2013]. À cet effet, des auteurs et auteures proposent une classification générique des sources de données du contexte réel, en fonction de la capacité à contrôler pour les différents facteurs de confusion. Ils proposent que la qualité des données soit la plus grande pour les registres prospectifs à long terme, suivis par les dossiers de santé électroniques provenant de plusieurs systèmes, les dossiers de santé électroniques provenant d'un seul milieu, les données administratives ou de facturation sans lien avec des ensembles de données cliniques, les sondages remplis par les patients et patientes et finalement, les données issues des dispositifs portables et des médias sociaux [O'Leary et Cavender, 2020].

2.5.3 Qualité des registres

Les principaux types de registres sont les registres de maladies ou de conditions de santé (les maladies rares et les cancers, entre autres), les registres de produits (médicaments ou technologies précises) et les registres de services ou d'évènements (le registre des naissances en est un exemple) [Zaletel et Kralj, 2015]. Les registres sont conçus selon différentes visées, comme apprécier l'évolution naturelle d'une maladie, effectuer de la surveillance post-règlementaire ou évaluer la qualité des soins, mais ils peuvent également remplir plus d'un objectif ou être utilisés à de nouvelles fins au fil du temps [Gliklich *et al.*, 2020; Zaletel et Kralj, 2015]. L'évaluation de la qualité des registres représente un défi, d'abord parce qu'il est souvent complexe de différentier la conception du registre de la réalisation de l'étude et de l'information résultante disponible, et ensuite parce que les connaissances empiriques sont limitées quant aux indicateurs de qualité et leurs répercussions sur les preuves produites à partir des registres [Gliklich *et al.*, 2020].

Dans le cadre de travaux collaboratifs européens, des recommandations ont été formulées pour l'établissement des registres et leur gestion, ainsi que pour soutenir l'utilisation secondaire des données générées pour la recherche et les politiques de santé. Ces lignes directrices, nommées PARENT (*Cross Border Patient Registries initiative*), reconnaissent quatre dimensions de qualité des registres : la gouvernance du registre, la qualité des données, la qualité de l'information issue du registre, ainsi que les enjeux éthiques, la sécurité et la vie privée [Zaletel et Kralj, 2015]. Ces concepts sont détaillés au tableau 9.

Dans l'objectif de favoriser l'utilisation des registres de qualité en évaluation des technologies de la santé, le réseau EUnetHTA a élaboré un outil standardisé pour l'évaluation de la qualité des registres, l'outil REQueST (*Registry Evaluation and Quality Standards Tool*) [EUnetHTA, 2019; Mandeville *et al.*, 2018]. Cet outil mise notamment sur les lignes directrices PARENT, lesquelles ont été bonifiées par la comparaison avec les recommandations des guides d'évaluation des registres utilisés par les organisations d'évaluation sondées. L'outil est offert publiquement et permet l'évaluation de la pertinence et de la fiabilité des registres pour une utilisation dans un processus d'évaluation des technologies de la santé. Il se divise en trois sections, correspondant aux catégories d'information à collecter, soit l'information méthodologique de base, les standards essentiels pour l'évaluation de la gouvernance du registre (y compris l'assurance qualité et la protection des données) et les exigences additionnelles propres aux différentes questions étudiées. L'annexe D fournit une version abrégée de l'outil.

2.5.4 Qualité des dossiers médicaux électroniques et des autres banques de données

Un cadre d'évaluation de la qualité des banques de données a récemment été publié, avec l'objectif d'apprécier la qualité sur tout le cycle de vie des données (de la collecte de données primaires au couplage avec d'autres banques de données et à la réutilisation au sein de projets de recherche, par exemple) [Liaw *et al.*, 2021]. Ces travaux se basent sur un cadre d'évaluation de la qualité intrinsèque des données de dossiers électroniques (qui sera présenté ci-dessous), ainsi que sur la révision des

différentes lignes directrices sur le sujet. Il comporte trois dimensions, soit la qualité intrinsèque des données, la qualité organisationnelle des données et la qualité technique des données, qui interagissent comme composantes de la qualité globale des banques de données. Le cadre est exposé au tableau 9, en relation avec les dimensions de qualité des registres.

Tableau 9 Dimensions de la qualité des registres et des autres banques de données de santé

Dimensions de la qualité des registres (PARENT) [Zaletel et Kralj, 2015]	**Gouvernance** • Procédures et méthodes de fonctionnement du registre • Éducation et formation (le personnel travaillant sur le registre doit être suffisamment qualifié pour assurer la qualité des données) • Planification des ressources et viabilité financière (pour assurer que les ressources sont disponibles pour remplir les objectifs du registre) • Interopérabilité comme dimension de qualité (processus pour favoriser l'interopérabilité du registre) • Auto-évaluation (assurance-qualité) **Qualité des données*** • Dimensions de la qualité des données • Standardisation des données **Qualité de l'information** • Qualité de l'information issue du registre (indicateur indirect de la qualité méthodologique du registre et des données) • Données de surveillance ou de résultats de santé utilisés pour la prise de décision • Publications scientifiques **Enjeux éthiques, sécurité et vie privée** • Respect de la législation sur la protection de la vie privée • Assurance de la sécurité des données et des informations • Enjeux éthiques et de confidentialité liés à l'utilisation secondaire des données
Dimension de la qualité des banques de données de santé [Liaw *et al.*, 2021]	**Qualité intrinsèque des données*** • Conformité • Exhaustivité • Plausibilité **Qualité contextuelle des données (organisation des données)** • Caractère actuel des données • Confiance (envers la ou les banques de données) • Pertinence • Accessibilité • Réutilisabilité • Gouvernance **Qualité technique des données** • Plateforme d'exploitation • Interopérabilité

*Les dimensions de qualité des données sont abordées plus en détail ci-dessous.

2.5.5 Dimensions de la qualité des données

La qualité des données est une composante essentielle de l'appréciation des sources de données, et de multiples catégorisations et nomenclatures ont été recensées dans la littérature scientifique et grise [Kahn *et al.*, 2016; Zaletel et Kralj, 2015]. Reconnaissant cette abondance et la confusion qu'elle peut créer, une équipe de recherche a proposé une terminologie et un cadre d'évaluation harmonisé de la qualité intrinsèque des données de dossiers de santé électroniques pour en soutenir l'utilisation secondaire, en s'appuyant sur une revue exhaustive de la littérature (*Harmonized Intrinsic Data Quality Framework*, ou HIDQF) [Kahn *et al.*, 2016]. La prémisse de ces travaux est qu'en unifiant entre autres les définitions et les méthodes pour évaluer les différents concepts, on favorise une compréhension commune, ainsi que la transparence quant aux limites des données et des résultats issus de ces données. Bien que le cadre ait été élaboré dans le contexte des dossiers médicaux électroniques, les auteurs et auteures soulignent que les concepts sont également applicables aux autres grandes banques de données de santé. Le tableau 10 fait état des dimensions considérées dans le cadre harmonisé du HIDQF et dans les lignes directrices PARENT, de façon conséquente avec ce qui a été exposé précédemment. La comparaison des deux cadres permet d'abord de constater que certaines notions abordées sont similaires, bien que les termes employés diffèrent. Elle met toutefois également en évidence que la portée des cadres et de leurs dimensions diffère. Alors que le HIDQF se concentre exclusivement sur les éléments de qualité intrinsèques aux données (indépendamment de l'utilisation prévue des données), les dimensions abordées dans les lignes directrices PARENT comprennent également des composantes extrinsèques de la qualité des données (telle l'accessibilité aux données). Cette disparité dans la présentation des éléments de la qualité et la présentation des catégories de qualité des données de façon non standardisée a également été rapportée dans la littérature [Liaw *et al.*, 2021].

Tableau 10 Dimensions de la qualité des données

PARENT [Zaletel et Kralj, 2015]	HIDQF [Kahn *et al.*, 2016]
Exactitude • Les informations contenues dans les données ou dérivées des données reflètent la réalité qu'elles sont censées mesurer. • Peut être décrite en matière d'erreurs ou de sources d'erreurs pouvant entraîner une information inexacte. **Exhaustivité** • Mesure selon laquelle toutes les données qui devaient être enregistrées l'ont effectivement été. • Généralement décrite comme une mesure de la quantité de données présentes comparativement à ce qui était attendu (couverture des données). **Cohérence** • Mesure selon laquelle les données peuvent être combinées avec d'autres informations dans un cadre analytique large et évoluant au fil du temps. • Comprend la consistance interne des données, ainsi que la comparabilité dans le temps et avec d'autres sources de données. • L'utilisation de concepts, de classifications et de populations cibles standardisés favorise la cohérence, tout comme l'utilisation d'une méthodologie commune dans les différentes sources. La cohérence n'implique toutefois pas nécessairement une cohérence numérique complète. **Interprétabilité et accessibilité** • Facilité de compréhension et d'accès aux données. • Inclut notamment l'accessibilité aux métadonnées et aux informations concernant la qualité des données. **Pertinence** • Mesure selon laquelle les données répondent aux besoins actuels et potentiels des utilisateurs et utilisatrices. • Vise à évaluer l'utilité des données et le potentiel de la collecte de données de s'adapter aux changements dans les besoins. **Caractère actuel** • Degré d'actualité des données au moment de la publication. • Mesure de l'écart entre la fin de la période de référence à laquelle les données se rapportent et la date à laquelle les données deviennent disponibles pour les utilisateurs et utilisatrices. • Il y a généralement un compromis à faire entre le degré d'actualité et la précision des données.	**Conformité** • Concordance entre les données telles qu'observées et leurs définitions théoriques. • Éléments de conformité attendus généralement décrits dans un dictionnaire de données qui répertorie le format prévu, ainsi que les valeurs possibles pour chaque élément. **Exhaustivité** • Fréquence à laquelle des éléments de données sont présents, indépendamment de la valeur de ces données. • Mesures associées visant à évaluer l'absence de données à un ou des moments dans le temps. **Plausibilité** • Éléments de crédibilité ou de véracité de la valeur des données. • Évaluée lorsque la valeur d'une donnée est mise en contexte avec d'autres variables (comme deux variables indépendantes représentant le même construit) ou une séquence temporelle (le diagnostic d'une maladie doit précéder le traitement d'un patient ou d'une patiente pour cette maladie, p. ex.).

2.6 Aptitude des preuves du contexte réel à soutenir la prise de décision

L'aptitude à soutenir la prise de décision peut être vue comme l'appréciation du potentiel ou de la capacité des preuves du contexte réel à répondre aux besoins décisionnels dans un contexte donné. L'évaluation de cette aptitude est complexe, notamment parce qu'elle met en relation différentes dimensions ou considérations au-delà de la qualité des études, et qu'elle varie selon les situations particulières [Duke-Margolis Center for Health Policy, 2019; FDA, 2018; Berger *et al.*, 2017a]. Les multiples sources de données, devis d'études et approches analytiques amènent également un défi dans l'évaluation unifiée des preuves du contexte réel, d'autant plus lorsque différentes sources de données sont combinées (p. ex. les dossiers électroniques et les registres), ou de nouveaux outils, utilisés (comme le traitement du langage naturel; en anglais : *natural language processing*) [Gliklich et Leavy, 2020].

Des cadres conceptuels ont été proposés au cours des dernières années, principalement dans le contexte règlementaire pharmaceutique. Certains cadres énoncent des recommandations pour générer des preuves aptes à soutenir la prise de décision, alors que d'autres se situent à l'étape du jugement sur des preuves déjà collectées. Les différents cadres recensés se distinguent sur certains points, mais ils reconnaissent tous que l'aptitude des preuves à soutenir la prise de décision résulte notamment de l'interaction entre des composantes liées aux données, aux méthodes de collecte et d'analyse ainsi qu'au contexte décisionnel concerné. Considérant son rôle d'influence important, cette section aborde d'abord de façon un peu plus détaillée le cadre conceptuel conçu par la FDA, et traite ensuite de celui élaboré par l'ISPOR puisque celui-ci est propre à l'évaluation à des fins de remboursement. Les tableaux 11 et 12 synthétisent les autres cadres recensés : le premier tableau inclut les cadres qui englobent différentes dimensions de l'aptitude des preuves à soutenir la prise de décision, alors que le deuxième fournit des recommandations ou des propositions qui se concentrent sur certains volets plus précis.

2.6.1 Cadre conceptuel élaboré par la FDA

En 2016, le Congrès américain a mandaté la Food and Drug Administration (FDA) afin qu'elle établisse un programme pour évaluer l'usage potentiel des preuves du contexte réel, avec comme objectif de soutenir l'approbation de nouvelles indications pour des médicaments déjà approuvés (ajouter ou modifier une indication, ajouter une nouvelle population ou de l'information comparative sur l'efficacité ou l'innocuité), ainsi que pour satisfaire les exigences d'études post-approbation [FDA, 2019; 2018]. Ce programme n'est pas encore en place, mais le cadre sur lequel il se basera a été publié en 2018. Il inclut trois volets qui guideront l'appréciation des preuves issues du contexte réel par la FDA : l'aptitude des données pour l'utilisation souhaitée, la disposition du devis d'étude à fournir des preuves scientifiques adéquates pour répondre ou aider à répondre à la question règlementaire et le respect des différentes exigences règlementaires de la FDA. Le tableau 11 fait état des principaux éléments constitutifs.

La première considération est l'aptitude des données pour l'utilisation à des fins règlementaires (*fitness for use*), et correspond globalement à la fiabilité et à la pertinence des données. Les données doivent être collectées et conservées de façon à fournir un niveau de fiabilité adéquat, et elles doivent être appropriées pour répondre à la question règlementaire d'intérêt. Cette exigence met en lumière un défi considérable : la capacité d'évaluer l'efficacité selon une analyse des données. Une seule source de données peut ne pas être en mesure de capter tous les éléments utiles et il peut ainsi s'avérer nécessaire d'utiliser plusieurs types de données, ce qui pourrait amener certains enjeux d'intégration et de gestion de la duplication des données. Pour guider l'évaluation de l'aptitude des données à des fins règlementaires, la FDA publiera dans son programme des orientations applicables pour les données de facturation, les dossiers médicaux électroniques et les registres. Pour ce faire, la FDA s'appuiera notamment sur l'expérience acquise par le projet Sentinel[5], initiative de surveillance des médicaments en pratique réelle. Par ailleurs, l'Agence mentionne qu'elle ne favorisera pas *a priori* une source de données en particulier et qu'elle explore également l'utilisation des différents outils numériques, dispositifs portables et résultats rapportés électroniquement par les patients et patientes dans le but de tenter de combler les lacunes dans les données.

Le deuxième volet concerne le potentiel des différents devis d'études à fournir des preuves scientifiques adéquates pour répondre ou aider à répondre à la question règlementaire. La FDA évaluera les forces et les limites des différents devis d'études et émettra des orientations précises pour certains devis. Il est déjà annoncé qu'une considération particulière sera accordée à la transparence dans la conception et l'analyse des données, particulièrement pour les études observationnelles rétrospectives, mais les modalités concrètes de transparence ne sont pas encore définies.

Finalement, le dernier volet s'attarde au respect des différentes exigences règlementaires pour la réalisation des études. Les exigences actuelles seront notamment révisées pour évaluer leur applicabilité lors de l'utilisation de données issues du contexte réel à des fins règlementaires, y compris les considérations liées au consentement des sujets et à la surveillance des études. Certains documents sont déjà publiés, comme l'*Utilisation des dossiers de santé électronique dans les investigations cliniques*[6], et d'autres orientations seront élaborées au besoin.

[5] Sentinel Initiative, disponible à : https://www.sentinelinitiative.org/.

[6] Food and Drug Administration (FDA). *Use of Electronic Health Records in Clinical Investigations*. Disponible à : https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-health-record-data-clinical-investigations-guidance-industry.

2.6.2 Cadre conceptuel conçu par l'ISPOR

Avec comme objectif d'optimiser l'élaboration et l'utilisation des preuves issues du contexte réel dans les décisions de remboursement des médicaments, l'Institute for Clinical and Economic Review (ICER) a élaboré un cadre conceptuel en collaboration avec des organismes payeurs et des membres de l'industrie pharmaceutique [Pearson *et al.*, 2018]. Ce cadre reconnait que le processus d'élaboration des données et leur applicabilité pour la prise de décision varient selon le contexte et l'argumentaire que les données soutiennent. Par conséquent, le cadre tend à favoriser une compréhension commune et précoce des différents éléments contextuels entre les parties prenantes, de façon que chacune des étapes d'élaboration des données et de leur utilisation soient cohérentes avec des standards définis dès le départ.

Ainsi, pour quiconque voudrait élaborer des preuves du contexte réel pour soutenir une prise de décision de remboursement de médicaments, il conviendrait d'abord de caractériser le contexte décisionnel particulier. Ceci permettrait de déterminer le *niveau de preuve* requis, ainsi que les méthodes et les processus nécessaires pour atteindre les objectifs. En d'autres mots, cette étape peut être vue comme une analyse du niveau de scepticisme anticipé de la part des décideurs et décideuses, et auquel les résultats d'études du contexte réel devront faire face. Les auteurs et auteures du cadre définissent deux principales circonstances : situations exigeant un niveau de preuve élevé (*high evidence bar situations*) et situations exigeant un niveau de preuve modeste (*low evidence bar situations*). Le tableau 11 fournit des exemples de situations en fonction du niveau de preuve requis.

Concrètement, des exigences les plus strictes devraient être appliquées lorsque le niveau de preuve requis est important, comme favoriser la réalisation d'un essai clinique pragmatique comparativement à une étude observationnelle rétrospective. Le choix du devis n'est qu'un exemple parmi d'autres, et le niveau de preuve amène des décisions conceptuelles et méthodologiques à toutes les étapes du processus de planification, de réalisation et d'analyse de l'étude, ainsi qu'au moment de la prise de décision. Les personnes qui ont rédigé le cadre conceptuel précisent toutefois que cette vision n'encourage pas l'abaissement des standards dans la prise de décision en santé, mais qu'elle vise plutôt à reconnaitre que différents contextes décisionnels existent, et que les exigences pour chacun peuvent différer. Le tableau suivant illustre le cadre conceptuel.

2.6.3 Synthèse des cadres conceptuels et propositions recensées

Tableau 11 Synthèse des cadres conceptuels d'évaluation de l'aptitude des preuves du contexte réel à soutenir la prise de décision

APPUI À LA PRISE DE DÉCISION RÈGLEMENTAIRE
Framework for FDA's Real-World Evidence Program [FDA, 2019; FDA, 2018]
Objectif : mandat du Congrès américain d'établir un programme pour évaluer l'usage potentiel des preuves issues du contexte réel pour : • Soutenir l'approbation de nouvelles indications pour des médicaments déjà approuvés : ajouter ou modifier une indication, ajouter une nouvelle population et de l'information comparative sur l'efficacité ou l'innocuité. • Satisfaire les exigences d'études post-approbation.
1. Aptitude des données : fiabilité des données et pertinence des données • Les données doivent être collectées et conservées d'une façon qui assure un niveau suffisant de fiabilité. • Les données doivent être appropriées pour répondre à la question règlementaire d'intérêt (notamment pour capter les résultats d'efficacité). 2. Devis d'étude pour la génération des preuves • Potentiel des différents devis d'études intégrant des données du contexte réel à soutenir la démonstration d'efficacité (notamment, devis randomisés utilisant des données du contexte réel, devis non randomisés à bras unique et avec contrôle externe en contexte réel, études observationnelles). 3. Considérations règlementaires • Mesure selon laquelle la réalisation de l'étude répond aux exigences de la FDA (les exigences actuelles seront révisées pour évaluer leur applicabilité et de nouvelles orientations seront élaborées, au besoin).
A framework for regulatory use of real-world evidence [Duke-Margolis Center for Health Policy, 2018; Berger *et al.*, 2017a]
Objectif : considérations pour l'élaboration de preuves aptes à un usage règlementaire (*fit-for-purpose RWE*)
1. Contexte règlementaire : Quelle question / décision règlementaire est considérée? • La décision règlementaire attendue a un impact direct sur l'aptitude et l'applicabilité des approches méthodologiques à soutenir la démonstration d'efficacité et d'innocuité avec des données issues du contexte réel. • Concerne principalement les décisions qui suivent une première approbation complète (p. ex. une nouvelle population) ou une approbation accélérée sur la base de marqueurs intermédiaires. • L'approbation complète d'un nouveau produit basé uniquement sur des preuves du contexte réel demeure difficile à envisager selon les auteurs et auteures. 2. Contexte clinique : est-ce que la question clinique peut être traitée de façon fiable par des preuves du contexte réel? • Disponibilité des variables pertinentes • Considération des biais inhérents au contexte clinique • Facteurs à considérer : prévalence de la maladie, ampleur de l'effet attendu du traitement, incertitude clinique absolue (*clinical equipoise*). 3. Considérations liées aux données : est-ce que l'ensemble des données convient aux besoins règlementaires? • La capacité à collecter des données sur les résultats de santé, de façon fiable et en temps opportun, varie en fonction de caractéristiques liées à la disponibilité et à la cohérence des données, qui elles-mêmes sont influencées notamment par les contextes informationnels des prestataires de soins.

- Pertinence des données : contient les variables et covariables clés; représentatives de la population d'intérêt.
- Fiabilité des données : exactitude, exhaustivité, provenance et transparence.

4. Considérations liées aux méthodes : est-ce que les approches méthodologiques sont suffisamment rigoureuses?
    - Crédibilité des méthodes
    - Potentiel des approches méthodologiques de produire des preuves utiles / pertinentes (interaction entre les preuves et la tolérance à l'incertitude; considération des contextes clinique et règlementaire)
    - Cette évaluation se fait en considération du contexte clinique et règlementaire : des résultats ou des preuves crédibles élaborés et utilisés dans un contexte donné peuvent être issus d'un cadre méthodologique fort différent de preuves également jugées crédibles, mais dans un autre contexte.

APPUI À LA PRISE DE DÉCISION DE REMBOURSEMENT

A framework to guide the optimal development and use of real-world evidence for drug coverage and formulary decisions [Pearson *et al.*, 2018]

Objectif : optimisation de l'élaboration et de l'utilisation des preuves du contexte réel dans les décisions de remboursement des médicaments.

Le processus d'élaboration des données et leur applicabilité pour la prise de décision varient selon le contexte et l'argumentaire que les preuves visent à soutenir. La caractérisation du contexte décisionnel permet de déterminer le niveau de preuve requis, ainsi que les méthodes et les processus nécessaires pour atteindre les objectifs (en d'autres mots : analyse du niveau de scepticisme anticipé de la part des décideurs et décideuses et auquel les résultats d'études du contexte réel devront faire face).

Deux principales situations :

1. Situations exigeant un niveau de preuve élevé (*high evidence bar situations*) :
    - Revendication de supériorité comparativement aux autres médicaments
    - Entraînera un usage hors-indication
    - Entraînera une augmentation des dépenses de médicaments
    - Entrera en conflit avec des résultats d'ECRA existants
    - Requerra un changement important de la pratique
    - Contre-intuitif, ou justification insuffisante pour donner une validité apparente aux résultats
2. Situations exigeant un niveau de preuve faible (*low evidence bar situations*)
    - Revendication d'une efficacité équivalente à un agent moins coûteux
    - N'entraînera pas d'élargissement de l'utilisation
    - Signal d'un nouveau problème d'innocuité
    - Complémentera des données existantes d'ECRA pour combler les manques ou les lacunes
    - Ne requerra pas de changement important de la pratique
    - Forte justification soutenant la validité apparente des résultats

Tableau 12 Synthèse des propositions portant sur des volets particuliers de l'aptitude des preuves du contexte réel à soutenir la prise de décision

***A checklist to ensure regulatory-grade data quality* [Miksad et Abernethy, 2018]**
Objectif : liste de vérification de la qualité des données pour un usage règlementaire
Les preuves crédibles sont générées à partir de données du contexte réel de haute qualité qui sont : 1. Obtenues à partir de sources de données pertinentes, 2. Nettoyées, harmonisées et combinées pour combler les lacunes, et 3. Incluant des résultats pertinents cliniquement. Exigences pour les données : 1. Qualité élevée : la provenance de chaque élément de donnée doit être claire, traçable et évaluable. La qualité des données doit être appréciée avec des cadres d'évaluation préétablis. 2. Exhaustivité : nécessite des règles prédéfinies pour l'abstraction des données structurées et non structurées, l'harmonisation des données et le contrôle de la qualité; l'exhaustivité doit être comparée aux normes appropriées. 3. Transparence : des devis d'étude et des analyses transparents sont essentiels pour générer des preuves robustes; les objectifs et critères de sélection des cohortes doivent être définis précisément. 4. Généralisabilité : les preuves du contexte réel se basent généralement sur un large éventail de patients et patientes; les biais potentiels (par exemple, la représentation géographique) doivent être ciblés et communiqués pour permettre des ajustements statistiques et des interprétations cliniques appropriés. 5. Caractère actuel : les preuves reflètent les décisions cliniques quotidiennes, et doivent ainsi être récentes et disponibles en temps opportun. 6. Évolution / extension des données : les défis liés aux données se multiplient à mesure que le nombre de sujets et les variables augmentent. Par conséquent, la mise à l'échelle nécessite : 1) un équilibre entre contrôle / proximité et automatisation; 2) un modèle de données qui peut être utilisé dans plusieurs contextes et qui facilite l'évolution du modèle; et 3) des définitions de variables non ambiguës.
***Evaluating the use of nonrandomized real-world data analyses for regulatory decision making* [Franklin *et al.*, 2019]**
Objectif : utilisation des preuves du contexte réel issues d'études non randomisées pour la prise de décision règlementaire : évaluation de la pertinence des données
1. Est-ce que le contexte est approprié pour une analyse de données du contexte réel? • Caractérisation de la population (critères d'inclusion et d'exclusion); • Mesure d'exposition; • Mesure des résultats; • Mesure des facteurs de confusion. 2. Proxy généraux de la pertinence des données : • Expérience préalable avec une source de données (publications); • Disponibilité des études de validation; • Documentation détaillée du mécanisme de génération de données; • Description détaillée du processus de conservation des données; description détaillée de la cartographie du construit à l'étude (le cas échéant); • Documentation du changement de codage au fil du temps.

3. Mesures de précision des données :
    - Données binaires (p. ex. codes diagnostiques présents) : sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive;
    - Données continues (p. ex. valeur de tests de laboratoire) : % données manquantes, erreur quadratique moyenne;
    - Données sur le temps avant l'événement (*Time-to-event*): exactitude de la survenue (*accuracy of onset*).
4. Est-ce que les mesures sont adaptées pour estimer l'effet causal du traitement?
    - Caractérisation de la population : dépend de la nécessité de cibler un sous-groupe de patients et patientes précis;
    - Mesure d'exposition : dépend des contextes cliniques et règlementaires;
    - Mesure des résultats : dépend des contextes cliniques et règlementaires;
    - Mesure des facteurs de confusion : dépend des contextes cliniques et règlementaires.

***Assessing real-world data quality: The application of patient registry quality criteria to real-world data and real-world evidence* [Gliklich et Leavy, 2020]**

Objectif : proposition d'un ensemble unifié de critères d'évaluation de la qualité et de l'aptitude des données et des preuves pour les différentes bases de données. Les critères se fondent sur des outils existants (notamment pour l'évaluation de la qualité des registres), tout en étant flexibles pour permettre une évaluation adaptée au contexte de l'évaluation, pour lequel le niveau de rigueur acceptable varie en fonction de la prise de décision.

1. Qualité des données : caractéristiques qui influencent la fiabilité et la pertinence des données pour la prise de décision règlementaire, qui comprend par exemple :
    - Des données captées de manière cohérente en utilisant des définitions claires et opérationnelles, des vérifications des données utilisées pour améliorer l'exactitude des données, des informations suffisantes et fiables sur les résultats d'intérêt et les variables confondantes nécessaires disponibles.
2. Qualité de la recherche : processus scientifique (conception, réalisation et analyse d'une étude) destiné à élaborer des preuves adaptées à la prise de décision règlementaire, qui comprend par exemple :
    - Un protocole d'étude formel et un plan d'analyse statistique *a priori*; l'utilisation de méthodes uniformes et systématiques de collecte et de nettoyage des données et la documentation de ces méthodes; suffisamment d'informations collectées pour relier les données à d'autres bases de données; une étude publiée sur un registre public pour soutenir la transparence et la reproductibilité.
3. Qualité des preuves : pertinence et fiabilité des preuves résultantes pour une utilisation dans la prise de décision règlementaire, y compris l'évaluation de la validité externe et de la validité interne, qui comprend par exemple :
    - Des informations suffisantes disponibles sur les expositions, les caractéristiques, les facteurs de risque, les facteurs de confusion potentiels et les résultats; les biais de sélection évalués; l'impact potentiel des erreurs systématiques, des données manquantes et des facteurs de confusion pris en compte.

DISCUSSION

Constats

La recension et l'analyse de la littérature permettent de formuler un premier constat concernant les données et les preuves du monde réel : le sujet est largement discuté à l'échelle nationale et internationale, et la documentation est abondante. L'appréciation des différents écrits met en évidence que les points de vue sont variés, tout comme les différentes applications possibles des preuves en contexte réel pendant le cycle de vie des médicaments. Néanmoins, deux caractéristiques apparaissent particulièrement utiles pour distinguer les preuves en milieu réel : d'une part, le contexte où sont générées les données et qui fait référence à la source de données (p. ex. le milieu clinique ou communautaire), et d'autre part, les approches méthodologiques employées pour la réalisation de l'étude (p. ex. le type de devis, le niveau de pragmatisme de l'étude) [Sherman *et al.*, 2016]. Ces deux volets distincts, les données et les approches méthodologiques, interagissent et ont chacun des répercussions sur la pertinence des preuves scientifiques résultantes pour soutenir une prise de décision dans un contexte particulier.

La littérature consultée renseigne également sur les différents usages actuels et suggérés des données et des preuves du contexte réel dans le secteur des médicaments, et ce, à différents moments du cycle de vie des produits. La révision des pratiques montre toutefois que les agences règlementaires et d'évaluation demeurent relativement réservées quant à l'intégration des preuves du monde réel comme source d'information principale en appui à la prise de décision [CADTH, 2018; Makady *et al.*, 2018; Makady *et al.*, 2017b]. À l'heure actuelle, l'acceptabilité serait notamment associée à des situations particulières telles que l'impossibilité de réaliser un ECRA, un contexte de maladie rare ou de traitement ciblé, un besoin de santé non comblé, ainsi qu'un important effet anticipé [Bolislis *et al.*, 2020; O'Leary et Cavender, 2020; Tadrous *et al.*, 2020; Franklin *et al.*, 2019; Husereau *et al.*, 2019; Santé Canada, 2019; CADTH, 2018; Dreyer, 2018].

Cette acceptabilité relativement limitée des agences et des décideurs et décideuses pourrait s'expliquer par la vision traditionnelle des preuves qui attribue d'emblée une plus grande qualité aux devis randomisés [Eichler *et al.*, 2020; Makady et Goettsch, 2015], mais aussi par l'absence de lignes directrices claires et communes sur les approches guidant l'appréciation et l'intégration des preuves du contexte réel dans les évaluations en soutien à la prise de décision [Makady, 2018; Makady et Goettsch, 2015]. Sur ce dernier point, le présent état des connaissances a permis de recenser un nombre important d'outils méthodologiques pour l'évaluation de la qualité des études en contexte réel. Toutefois, il apparait que le volet d'appréciation de la qualité des sources et des données n'est pas considéré de façon constante, probablement parce que ces outils n'ont pas été élaborés nécessairement pour des études faisant une utilisation secondaire des données. Toutefois, considérant que ces composantes sont cruciales pour générer des preuves du contexte réel pertinentes et utiles, il semble essentiel de les apprécier

lors du processus d'intégration des preuves dans les évaluations en appui à la prise de décision.

Par ailleurs, les différents travaux conceptuels récents suggèrent que l'aptitude des preuves du contexte réel à soutenir la prise de décision résulte de l'interaction entre différentes composantes, et que cette appréciation varie selon les situations particulières [Gliklich et Leavy, 2020; FDA, 2019; Duke-Margolis Center for Health Policy, 2018; FDA, 2018; Pearson *et al.*, 2018; Berger *et al.*, 2017a]. Ces approches proposent ainsi d'analyser de façon complémentaire chacune des composantes telles que les éléments contextuels (p. ex. la question visée par l'évaluation ou le contexte de la maladie), les considérations liées aux données (comme la qualité des données), le processus de recherche (les approches analytiques employées entre autres), ainsi que les preuves résultantes.

Opportunités

En filigrane de ce document se trouve l'idée selon laquelle la complémentarité des approches méthodologiques doit être reconnue par les différentes parties prenantes qui participent à l'évaluation des médicaments [Annemans, 2017; Sherman *et al.*, 2016; Makady et Goettsch, 2015]. De fait, les besoins en matière de preuves devraient être propres à la question d'intérêt, et la variété d'approches est une clé pour élargir les options de collecte de données sur tout le cycle de vie des produits [Oortwijn, 2018]. Bien qu'ils n'aient pas été abordés dans cet état des connaissances, différents travaux explorent les modalités permettant la combinaison des preuves issues des ECRA et du contexte réel, et il pourrait s'agir d'un volet à explorer pour renforcer l'acceptabilité des preuves du contexte réel.

Par ailleurs, il est notamment proposé que les différentes organisations travaillent conjointement afin d'émettre des recommandations quant aux standards de qualité des données et des études en contexte réel, d'harmoniser les exigences relatives à l'acceptabilité des preuves du contexte réel pour les différentes questions décisionnelles, ainsi que les pratiques d'intégration des preuves dans la prise de décision [Facey *et al.*, 2020; Oortwijn *et al.*, 2019; Makady, 2018]. À cet effet, des travaux collaboratifs sont notamment en cours à l'échelle canadienne afin d'instaurer une compréhension commune et d'optimiser l'utilisation des preuves du monde réel pour soutenir la prise de décision pour les médicaments et les dispositifs médicaux, et l'INESSS y participe activement aux côtés de Santé Canada et de l'ACMTS, entre autres[7]. Pour sa part, la HAS a récemment publié un guide méthodologique qui vise à proposer des points de repère pratiques sur les aspects méthodologiques pour optimiser le niveau de preuve des études en contexte réel et la confiance dans leurs résultats [HAS, 2021], et le NICE

[7] Optimisation de l'utilisation des données probantes du monde réel pour éclairer la prise de décisions réglementaires, disponible à : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/annonces/optimisation-donnees-probantes-monde-reel-decisions-reglementaires.html et Une stratégie pour optimiser l'utilisation des données probantes du monde réel tout au long du cycle de vie des instruments médicaux au Canada, disponible à : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/transparence/transparence-ouverture-en-matiere-reglementation/examens-reglementaire-materiel-medical/strategie-donnees-probantes-monde-reel-instruments-medicaux.html.

est en période de consultation pour l'évolution de ses méthodes, processus et sélection des sujets d'évaluation, comprenant un cadre sur les preuves du contexte réel[8].

L'acceptabilité des données et des preuves du contexte réel est intimement liée à la confiance que les agences règlementaires et d'évaluation accordent aux processus de recherche et d'analyse sous-jacents. De façon unanime, la transparence est nommée comme une considération essentielle pour atteindre une plus grande confiance, tant du point de vue de la conception et de la réalisation des études, que de l'intégration dans la prise de décision [Facey *et al.*, 2020; Oortwijn *et al.*, 2019]. Ainsi, il est notamment proposé que les preuves du contexte réel s'appuient d'une part, sur un protocole qui comprend les questions de recherche, les méthodes et les résultats attendus [Corrao et Cantarutti, 2018; Berger *et al.*, 2017b; Berger *et al.*, 2009], et d'autre part, sur une approbation de ce protocole par une autorité indépendante qui évaluerait les méthodes, mais également les aspects éthiques et organisationnels [Corrao et Cantarutti, 2018]. Une plus grande transparence favoriserait notamment la réplication des résultats par d'autres groupes [Franklin *et al.*, 2019], en plus de limiter les biais de publication [Berger *et al.*, 2017b]. En outre, en continuité avec les recommandations d'un groupe de travail conjoint ISPOR-ISPE [Berger *et al.*, 2017b], le partenariat RWE Transparency Initiative[9] a été mis sur pied, et vise à établir une culture de transparence pour la communication des hypothèses et l'analyse des études sur l'efficacité des traitements en contexte réel. Pour ce faire, un registre des preuves en contexte réel a notamment été créé, et permet l'enregistrement des études visant à confirmer des hypothèses sur les effets des traitements à partir de données secondaires[10] [ISPOR, 2021; Orsini *et al.*, 2020].

[8] La période de consultation était en cours au moment d'écrire ces lignes, et celle-ci s'est terminée le 13 octobre 2021. *Methods, processes and topic selection for health technology evaluation: Proposals for change.* Disponible à : https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/chte-methods-and-processes-consultation.

[9] Regroupe l'ISPOR, l'ISPE, le NPC et le Centre sur les politiques publiques Duke-Margolis.

[10] Registre disponible à : https://osf.io/registries/rwe/discover.

CONCLUSION

La réalisation du présent état des connaissances a permis de rassembler la littérature disponible et pertinente sur l'intégration des preuves du contexte réel dans les évaluations en appui à la prise de décision dans le secteur du médicament. Bien qu'une certaine confusion existe quant aux concepts sous-jacents, la documentation analysée est riche et pourra être mise à profit pour répondre aux objectifs opérationnels visés par les travaux. Pour rappel, ceux-ci sont : 1) d'instaurer une compréhension organisationnelle commune des concepts liés aux données et aux preuves du contexte réel; 2) d'outiller les équipes de production de l'INESSS sur les méthodes d'appréciation des données et des preuves du contexte réel au sein des évaluations; et 3) d'appuyer la mise à jour d'exigences institutionnelles relatives à l'information nécessaire lors du dépôt d'une demande d'évaluation de médicaments s'accompagnant de preuves du contexte réel, ainsi qu'à l'acceptabilité initiale de ces preuves pour une intégration aux dossiers d'évaluation. Par ailleurs, les thèmes couverts dans le présent document sont en pleine effervescence, et les différents travaux menés par les principales parties prenantes des milieux règlementaires et de l'évaluation seront suivis afin de bonifier cet état des connaissances. Malgré les différents défis liés à l'intégration des preuves en contexte réel dans les évaluations, force est de constater que le modèle de démonstration de preuve évolue, et que les différentes parties prenantes se mobilisent pour s'adapter à ce contexte en transformation.

RÉFÉRENCES

Annemans L. The use of real world data throughout an innovative medicine's lifecycle. Bruxelles, Belgique : Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI); 2017. Disponible à : https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/medicaments-innovants/Pages/innovative-medicins-lifecycle.aspx.

Bauer P et König F. The risks of methodology aversion in drug regulation. Nat Rev Drug Discov 2014;13(5):317-8.

Bell H, Wailoo AJ, Hernandez M, Grieve R, Faria R, Gibson L, Grimm S. The use of real-world data for the estimation of treatment effects in NICE decision making. Sheffield, Royaume-Uni : NICE Decision Support Unit; School of Health and Related Research (ScHARR), University of Sheffield; 2016. Disponible à : http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2018/05/RWD-DSU-REPORT-Updated-DECEMBER-2016.pdf.

Benchimol EI, Smeeth L, Guttmann A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. PLoS Med 2015;12(10):e1001885.

Berger M, Daniel G, Frank K, Hernandez A, McClellan M, Okun S, et al. A framework for regulatory use of real-world evidence. Washington, DC : Duke-Margolis Center for Health Policy; 2017a. Disponible à : https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2020-08/rwe_white_paper_2017.09.06.pdf.

Berger ML, Sox H, Willke RJ, Brixner DL, Eichler HG, Goettsch W, 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 2017b;26(9):1033-9.

Berger ML, Martin BC, Husereau D, Worley K, Allen JD, Yang W, et al. A questionnaire to assess the relevance and credibility of observational studies to inform health care decision making: An ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. Value Health 2014;17(2):143-56

Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. Value Health 2009;12(8):1044-52.

Bolislis WR, Fay M, Kühler TC. Use of real-world data for new drug applications and line extensions. Clin Ther 2020;42(5):926-38.

Booth CM et Tannock IF. Randomised controlled trials and population-based observational research: Partners in the evolution of medical evidence. Br J Cancer 2014;110(3):551-5.

Califf RM et Sugarman J. Exploring the ethical and regulatory issues in pragmatic clinical trials. Clin Trials 2015;12(5):436-41.

Calvert M, Wood J, Freemantle N. Designing “Real-World” trials to meet the needs of health policy makers at marketing authorization. J Clin Epidemiol 2011;64(7):711-7.

Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG. Consort 2010 statement: Extension to cluster randomised trials. BMJ 2012;345:e5661.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). The use of real-world evidence for medical device assessment — An environmental scan (Environmental Scan no. 91). Ottawa, ON : CADTH; 2020. Disponible à : https://cadth.ca/sites/default/files/es/es0344-use-of-real-world-evidence-for-med-dev-assessment.pdf.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Use of real-world evidence in single-drug assessments (Environmental Scan no. 74). Ottawa, ON : CADTH; 2018. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/es0323-rwe-in-single-drug-appraisal.pdf.

Critical Appraisal Skills Programme (CASP). CASP Checklists [site Web]. Oxford, Royaume-Uni : CASP; 2020. Disponible à : https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/ (consulté le 11 février 2021).

Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-world data for regulatory decision making: Challenges and possible solutions for Europe. Clin Pharmacol Ther 2019;106(1):36-9.

Cobo E, Cortés J, Ribera J, Cardellach F, Selva-O'Callaghan A, Kostov B, et al. Effect of using reporting guidelines during peer review on quality of final manuscripts submitted to a biomedical journal: Masked randomised trial. BMJ 2011;343:d6783.

Corrao G et Cantarutti A. Building reliable evidence from real-world data: Needs, methods, cautiousness and recommendations. Pulm Pharmacol Ther 2018;53:61-7.

Coyle D, Durand-Zaleski I, Farrington J, Garrison L, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W, et al. HTA methodology and value frameworks for evaluation and policy making for cell and gene therapies. Eur J Health Econ 2020;21(9):1421-37.

Dreyer NA. Advancing a framework for regulatory use of real-world evidence: When real is reliable. Ther Innov Regul Sci 2018;52(3):362-8.

Duke-Margolis Center for Health Policy. Determining real-world data’s fitness for use and the role of reliability. Washington, DC : Duke University; 2019. Disponible à: https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2019-11/rwd_reliability.pdf.

Duke-Margolis Center for Health Policy. Characterizing RWD quality and relevancy for regulatory purposes. Washington, DC : Duke University; 2018. Disponible à : https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2020-03/characterizing_rwd.pdf.

Eichler HG, Koenig F, Arlett P, Enzmann H, Humphreys A, Pétavy F, et al. Are novel, nonrandomized analytic methods fit for decision making? The need for prospective, controlled, and transparent validation. Clin Pharmacol Ther 2020;107(4):773-9.

Eichler HG, Bloechl-Daum B, Broich K, Kyrle PA, Oderkirk J, Rasi G, et al. Data rich, information poor: Can we use electronic health records to create a learning healthcare system for pharmaceuticals? Clin Pharmacol Ther 2019;105(4):912-22.

European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). REQueST Tool and its vision paper. Diemen, Pays-Bas : EUnetHTA; 2019. Disponible à : https://eunethta.eu/request-tool-and-its-vision-paper/.

Facey KM, Rannanheimo P, Batchelor L, Borchardt M, de Cock J. Real-world evidence to support Payer/HTA decisions about highly innovative technologies in the EU—Actions for stakeholders. Int J Technol Assess Health Care 2020;36(4):459-68.

Food and Drug Administration (FDA). Webinar: Framework for FDA's Real-World Evidence Program [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2019. Disponible à : https://www.fda.gov/drugs/webinar-framework-fdas-real-world-evidence-program-mar-15-2019.

Food and Drug Administration (FDA). Framework for FDA's Real-World Evidence Program. Silver Spring, MD : FDA; 2018. Disponible à : https://www.fda.gov/media/120060/download.

Franklin JM, Glynn RJ, Martin D, Schneeweiss S. Evaluating the use of nonrandomized real-world data analyses for regulatory decision making. Clin Pharmacol Ther 2019;105(4):867-77.

Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: The ISPOR Real-World Data Task Force report. Value Health 2007;10(5):326-35.

GetReal. GetReal Initiative [site Web]. Utrecht, Pays-Bas : Universitair Medisch Centrum (UMC) Utrecht; 2020. Disponible à : https://web.archive.org/web/20200812231710/https://www.imi-getreal.eu/ (consulté le 28 septembre 2020).

GetReal. Glossary of definitions of common terms, GetReal - Project No. 115546, WP1: Deliverable D1.3. Bruxelles, Belgique : Innovative Medicines Initiative (IMI); 2016. Disponible à : https://www.imi-getreal.eu/Portals/1/Documents/01%20deliverables/D1.3%20-%20Revised%20GetReal%20glossary%20-%20FINAL%20updated%20version_25Oct16_webversion.pdf.

Gliklich RE et Leavy MB. Assessing real-world data quality: The application of patient registry quality criteria to real-world data and real-world evidence. Ther Innov Regul Sci 2020;54(2):303-7.

Gliklich RE, Leavy MB, Dreyer NA. Registries for evaluating patient outcomes: A user's guide. Fourth Edition. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2020. Disponible à : https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/registries-evaluating-patient-outcomes-4th-edition.pdf.

Grimes DA et Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. Lancet 2002;359(9302):248-52.

Hampson G, Towse A, Dreitlein WB, Henshall C, Pearson SD. Real-world evidence for coverage decisions: Opportunities and challenges. J Comp Eff Res 2018;7(12):1133-43.

Haute Autorité de Santé (HAS). Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2021. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/guide_etude_en_vie_reelle_medicaments__dm.pdf.

Hernan MA et Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016;183(8):758-64.

Hersh WR, Weiner MG, Embi PJ, Logan JR, Payne PR, Bernstam EV, et al. Caveats for the use of operational electronic health record data in comparative effectiveness research. Med Care 2013;51(8 Suppl 3):S30-7.

Hox JJ et Boeije HR. Data collection, primary vs. secondary. Dans : Kempf-Leonard K, réd. Encyclopedia of social measurement, Volume 1. Amsterdam, Pays-Bas : Elsevier; 2005 : 593-9. Disponible à : http://www.joophox.net/publist/ESM_DCOL05.pdf.

HTA Glossary. Real-world evidence [site Web]. 2018. Disponible à : http://htaglossary.net/real+world+evidence (consulté le 7 juillet 2021).

HTA Glossary. Real-world data [site Web]. 2017. Disponible à : https://htaglossary.net/real+world+data (consulté le 7 juillet 2021).

Husereau D, Nason E, Ahuja T, Nikaï E, Tsakonas E, Jacobs P. Use of real-world data sources for Canadian drug pricing and reimbursement decisions: Stakeholder views and lessons for other countries. Int J Technol Assess Health Care 2019;35(3):181-8.

Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). Une meilleure information pour une meilleure santé : vision de l'utilisation des données pour les besoins du système de santé au Canada. Ottawa, ON : ICIS; 2013. Disponible à : https://publications.gc.ca/collections/collection_2013/icis-cihi/H118-90-2013-fra.pdf.

International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Real-World Evidence Transparency Initiative [site Web]. Lawrenceville, NJ :

ISPOR; 2021. Disponible à : https://www.ispor.org/strategic-initiatives/real-world-evidence/real-world-evidence-transparency-initiative (consulté le 5 mai 2021).

Jarde A, Losilla JM, Vives J. Methodological quality assessment tools of non-experimental studies: A systematic review. Anales De Psicologia 2012;28(2):617-28.

Jarow JP, LaVange L, Woodcock J. Multidimensional evidence generation and FDA regulatory decision making: Defining and using “real-world” data. JAMA 2017;318(8):703-4.

Kahn MG, Callahan TJ, Barnard J, Bauck AE, Brown J, Davidson BN, 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.

Krause JH et Saver RS. Real-world evidence in the real world: Beyond the FDA. Am J Law Med 2018;44(2-3):161-79.

Langan SM, Schmidt SA, Wing K, Ehrenstein V, Nicholls SG, Filion KB, et al. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE). BMJ 2018;363:k3532.

Liaw ST, Guo JG, Ansari S, Jonnagaddala J, Godinho MA, Borelli AJ, 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):1591-9.

Lipworth W. Real-world data to generate evidence about healthcare interventions: The application of an ethics framework for big data in health and research. Asian Bioeth Rev 2019;11(3):289-98.

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.

Makady A. Real-world evidence for health technology assessment of pharmaceuticals: Opportunities and challenges [thèse]. Amsterdam, Pays-Bas : Utrecht University; 2018. Disponible à : http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/364283.

Makady A et Goettsch W. Review of policies and perspectives on real-world data for drug development and assessment (IMI-GetReal deliverable). Value Health 2015;18(7):A567 [abstract].

Makady A, van Veelen A, Jonsson P, Moseley O, D'Andon A, de Boer A, et al. Using real-world data in health technology assessment (HTA) practice: A comparative study of five HTA agencies. Pharmacoeconomics 2018;36(3):359-68.

Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W. What is real-world data? A review of definitions based on literature and stakeholder interviews. Value Health 2017a;20(7):858-65.

Makady A, Ham RT, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W. Policies for use of real-world data in health technology assessment (HTA): A comparative study of six HTA agencies. Value Health 2017b;20(4):520-32.

Makady A, Stegenga H, Ciaglia A, Debray TP, Lees M, Happich M, et al. Practical implications of using real-world evidence (RWE) in comparative effectiveness research: learnings from IMI-GetReal. J Comp Eff Res 2017c;6(6):485-90.

Mandeville KL, Valentic M, Ivankovic D, Pristas I, Long J, Patrick HE. Quality assurance of registries for health technology assessment. Int J Technol Assess Health Care 2018;34(4):360-7.

Miksad RA et Abernethy AP. Harnessing the power of real-world evidence (RWE): A checklist to ensure regulatory-grade data quality. Clin Pharmacol Ther 2018;103(2):202-5.

O'Leary CP et Cavender MA. Emerging opportunities to harness real world data: An introduction to data sources, concepts, and applications. Diabetes Obes Metab 2020;22(Suppl 3):3-12.

Oortwijn W. Real-world evidence in the context of health technology assessment processes – from theory to action. HTAi Global Policy Forum. Health Technology Assessment international (HTAi); 2018. Disponible à : https://htai.org/wp-content/uploads/2019/02/HTAiGlobalPolicyForum2019_BackgroundPaper.pdf.

Oortwijn W, Sampietro-Colom L, Trowman R. 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 2019;35(4):346-50.

Orsini LS, Berger M, Crown W, Daniel G, Eichler HG, Goettsch 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):1128-36.

Ottawa Hospital Research Institute (OHRI). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [site Web]. Ottawa, ON : OHRI; 2011. Disponible à : http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (consulté le 12 février 2021).

Pearson SD, Dreitlein WB, Towse A, Hampson G, Henshall C. A framework to guide the optimal development and use of real-world evidence for drug coverage and formulary decisions. J Comp Eff Res 2018;7(12):1145-52.

Peek N, Holmes JH, Sun J. Technical challenges for big data in biomedicine and health: Data sources, infrastructure, and analytics. Yearb Med Inform 2014;9(1):42-7.

Quigley JM, Thompson JC, Halfpenny NJ, Scott DA. Critical appraisal of nonrandomized studies—A review of recommended and commonly used tools. J Eval Clin Pract 2019;25(1):44-52.

Reynolds R, Dennis S, Hasan I, Slewa J, Chen W, Tian D, et al. A systematic review of chronic disease management interventions in primary care. BMC Fam Pract 2018;19(1):11.

Riskofbias.info. RoB 2 for cluster-randomized trials [site Web]. Bristol, Royaume-Uni : MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research; 2020. Disponible à :

https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/rob-2-for-cluster-randomized-trials (consulté le 23 février 2021).

Roberts MH et Ferguson GT. Real-world evidence: Bridging gaps in evidence to guide payer decisions. Pharmacoecon Open 2021;5(1):3-11.

Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: “To whom do the results of this trial apply?”. Lancet 2005;365(9453):82-93.

RWE Navigator. Sources of real-world data [site Web]. IMI GetReal; 2020a. Disponible à : https://rwe-navigator.eu/use-real-world-evidence/sources-of-real-world-data/ (consulté le 8 décembre 2020).

RWE Navigator. Generating real-world evidence [site Web]. IMI GetReal; 2020b. Disponible à : https://rwe-navigator.eu/use-real-world-evidence/generate-real-world-evidence/ (consulté le 8 décembre 2020).

Saeed S, Strumpf EC, Walmsley SL, Rollet-Kurhajec K, Pick N, Martel-Laferrière V, et al. How generalizable are the results from trials of direct antiviral agents to people coinfected with HIV/HCV in the real world? Clin Infect Dis 2016;62(7):919-26.

Safran C, Bloomrosen M, Hammond WE, Labkoff S, Markel-Fox S, Tang PC, et al. Toward a national framework for the secondary use of health data: An American Medical Informatics Association White Paper. J Am Med Inform Assoc 2007;14(1):1-9.

Sanderson S, Tatt ID, Higgins JP. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: A systematic review and annotated bibliography. Int J Epidemiol 2007;36(3):666-76.

Santé Canada. Éléments de la qualité des données et des données probantes du monde réel tout au long du cycle de vie des médicaments sur ordonnance [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2020. Disponible à : https://www.canada.ca/fr/services/sante/publications/medicaments-et-produits-sante/rapport-monde-reel-donnees-probantes-long-cycle-vie-medicaments.html.

Santé Canada. Optimisation de l’utilisation des données probantes du monde réel pour éclairer la prise de décisions réglementaires [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2019. Disponible à : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/annonces/optimisation-donnees-probantes-monde-reel-decisions-reglementaires.html.

Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010;340:c332.

Schwartz D et Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. J Chronic Dis 1967;20(8):637-48.

Scott PJ, Rigby M, Ammenwerth E, McNair JB, Georgiou A, Hyppönen H, et al. Evaluation considerations for secondary uses of clinical data: Principles for an evidence-based approach to policy and implementation of secondary analysis. Yearb Med Inform 2017;26(1):59-67.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Our guidelines [site Web]. Édimbourg, Écosse : Healthcare Improvement Scotland (HIS); 2020. Disponible à : https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/ (consulté le 12 février 2021).

Shang N, Weng C, Hripcsak G. A conceptual framework for evaluating data suitability for observational studies. J Am Med Inform Assoc 2018;25(3):248-58.

Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-world evidence – What is it and what can it tell us? N Engl J Med 2016;375(23):2293-7.

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.

Sorensen AA, Wojahn RD, Manske MC, Calfee RP. Using the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement to assess reporting of observational trials in hand surgery. J Hand Surg Am 2013;38(8):1584-9.e2.

Sterne JA, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019;366:l4898.

Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ 2016;355:i4919.

STROBE Statement. Supporting journals & organisations [site Web]. Berne, Suisse : Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern; 2009. Disponible à : https://web.archive.org/web/20201201202427/https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-endorsement (consulté le 22 février 2021).

Tadrous M, Ahuja T, Ghosh B, Kropp R. Developing a Canadian real-world evidence action plan across the drug life cycle. Healthc Policy 2020;15(4):41-7.

University of Adelaide. Critical appraisal tools [site Web]. Adélaïde, Australie : Joanna Briggs Institute (JBI), University of Adelaide; 2020. Disponible à : https://jbi.global/critical-appraisal-tools (consulté le 12 février 2021).

Visvanathan K, Levit LA, Raghavan D, Hudis CA, Wong D, Dueck A, Lyman GH. Untapped potential of observational research to inform clinical decision making: American Society of Clinical Oncology research statement. J Clin Oncol 2017;35(16):1845-54.

Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiol 2008;61(4):344-9.

Wang SV, Schneeweiss S, Berger ML, Brown J, de Vries F, Douglas I, et al. Reporting to improve reproducibility and facilitate validity assessment for healthcare database studies V1.0. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017;26(9):1018-32.

Zaletel M et Kralj M. Methodological guidelines and recommendations for efficient and rational governance of patient registries. Ljubljana, Slovénie : National Institute of Public Health; 2015. Disponible à : https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/ehealth/docs/patient_registries_guidelines_en.pdf.

Zuidgeest MG, Goetz I, Groenwold RH, Irving E, van Thiel GJ, Grobbee DE. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 1. Introduction. J Clin Epidemiol 2017;88:7-13.

Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: An extension of the CONSORT statement. BMJ 2008;337:a2390.

ANNEXE A

Stratégie de repérage dans les bases de données bibliographiques

PubMed (NLM) **Date du repérage : septembre 2020** **Limites : 2010- ; anglais, français**	
#1	real-world data[ti] OR real-world evidence[ti] OR real-world stud*[ti]
#2	data source*[tiab] OR definition*[tiab]
#3	#1 AND #2
#4	real-world data[tiab] OR real-world evidence[tiab] OR real-world stud*[tiab]
#5	Technology Assessment, Biomedical[mh]
#6	hta[tiab] OR technology appraisal*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology reassess*[tiab]
#7	#4 AND (#5 OR #6)
#8	administrative data[tiab] OR health care data[tiab] OR healthcare data[tiab] OR health care information[tiab] OR healthcare information[tiab] OR health data[tiab] OR health information[tiab] OR health system data[tiab] OR health system information[tiab]
#9	(#5 OR #6) AND #8
#10	Data Analysis[mh] OR Decision Making[mh] OR Product Surveillance, Postmarketing[mh]
#11	data analys*[ti] OR decision making[ti] OR monitoring[ti] OR postmarketing[ti] OR post-marketing[ti] OR reimbursement*[ti]
#12	administrative data[ti] OR health care data[ti] OR healthcare data[ti] OR health care information[ti] OR healthcare information[ti] OR health data[ti] OR health information[ti] OR health system data[ti] OR health system information[ti]
#13	(#10 OR #11) AND #12
#14	real-world data[ti] OR real-world evidence[ti] OR real-world stud*[ti]
#15	data analys*[tiab] OR decision making[tiab] OR monitoring[tiab] OR postmarketing[tiab] OR post-marketing[tiab] OR reimbursement*[tiab]
#16	(#10 OR #15) AND #14
#17	Comparative Effectiveness Research[mh] OR Pragmatic Clinical Trials as Topic[mh] OR Registries[mh]
#18	comparative effectiveness research[ti] OR naturalistic randomized clinical trial[ti] OR (observational stud*[ti] AND design*[ti]) OR practical clinical trials[ti] OR pragmatic clinical trials[ti] OR pragmatic trials[ti] OR real-world clinical trial*[ti] OR real-world trial*[ti] OR register*[ti] OR registries[ti] OR registry[ti]
#19	Checklist[mh] OR Data Accuracy[mh]
#20	checklist*[ti] OR framework*[ti] OR guiding[ti]
#21	(#17 OR #18) AND (#19 OR #20)
#22	#3 OR #7 OR #9 OR #13 OR #16 OR #21

Embase (Ovid) **Date du repérage : septembre 2020** **Limites : 2010- ; anglais, français**	
1	(real-world data OR real-world evidence OR real-world stud*).ti
2	(data source* OR definition*).ti,ab
3	1 AND 2
4	(real-world data OR real-world evidence OR real-world stud*).ti,ab
5	Biomedical Technology Assessment/
6	(hta OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassess*).ti,ab
7	4 AND (5 OR 6)
8	(administrative data OR health care data OR healthcare data OR health care information OR healthcare information OR health data OR health information OR health system data OR health system information).ti,ab
9	(5 OR 6) AND 8
10	*Data Analysis/ OR *Decision Making/ OR *Postmarketing Surveillance/
11	(data analys* OR decision making OR monitoring OR postmarketing OR post-marketing OR reimbursement*).ti
12	(administrative data OR health care data OR healthcare data OR health care information OR healthcare information OR health data OR health information OR health system data OR health system information).ti

13	(10 OR 11) AND 12
14	(real-world data OR real-world evidence OR real-world stud*).ti
15	(data analys* OR decision making OR monitoring OR postmarketing OR post-marketing OR reimbursement*).ti,ab
16	(10 OR 15) AND 14
17	*Comparative Effectiveness/ OR *"Randomized controlled trial (topic)"/ OR *Register/
18	(comparative effectiveness research OR naturalistic randomized clinical trial OR (observational stud* AND design*) OR practical clinical trials OR pragmatic clinical trials OR pragmatic trials OR real-world clinical trial* OR real-world trial* OR register* OR registries OR registry).ti
19	*Checklist/ OR *Data Accuracy/
20	(checklist* OR framework* OR guiding).ti
21	(17 OR 18) AND (19 OR 20)
22	3 OR 7 OR 9 OR 13 OR 16 OR 21

PsycINFO (Ovid) **Date du repérage : septembre 2020** **Limites : 2010- ; anglais, français**	
1	(real-world data OR real-world evidence OR real-world stud*).mp
2	(data source* OR definition*).mp
3	1 AND 2
4	(hta OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassess*).mp
5	1 AND 4
6	(administrative data OR health care data OR healthcare data OR health care information OR healthcare information OR health data OR health information OR health system data OR health system information).mp
7	4 AND 6
8	(data analys* OR decision making OR monitoring OR postmarketing OR post-marketing OR reimbursement*).mp
9	1 AND 8
10	(administrative data OR health care data OR healthcare data OR health care information OR healthcare information OR health data OR health information OR health system data OR health system information).ti
11	(data analys* OR decision making OR monitoring OR postmarketing OR post-marketing OR reimbursement*).ti,ab
12	10 AND 11
13	(comparative effectiveness research OR naturalistic randomized clinical trial OR (observational stud* AND design*) OR practical clinical trials OR pragmatic clinical trials OR pragmatic trials OR real-world clinical trial* OR real-world trial* OR register* OR registries OR registry).ti
14	(checklist* OR framework* OR guiding).ti
15	13 AND 14
16	3 OR 5 OR 7 OR 9 OR 12 OR 15

CINAHL (EBSCO) **Date du repérage : septembre 2020** **Limites : 2010- ; anglais, français**	
S1	TI (real-world data OR real-world evidence OR real-world stud*)
S2	TI (data source* OR definition*) OR AB (data source* OR definition*)
S3	S1 AND S2
S4	TI (real-world data OR real-world evidence OR real-world stud*) OR AB (real-world data OR real-world evidence OR real-world stud*)
S5	TI (hta OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassess*) OR AB (hta OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassess*)
S6	S4 AND S5
S7	TI (administrative data OR health care data OR healthcare data OR health care information OR healthcare information OR health data OR health information OR health system data OR health system information) OR AB (administrative data OR health care data OR healthcare data OR health care information OR healthcare information OR health data OR health information OR health system data OR health system information)
S8	S5 AND S7
S9	TI (data analys* OR decision making OR monitoring OR postmarketing OR post-marketing OR reimbursement*)

S10	TI (administrative data OR health care data OR healthcare data OR health care information OR healthcare information OR health data OR health information OR health system data OR health system information)
S11	S9 AND S10
S12	TI (real-world data OR real-world evidence OR real-world stud*)
S13	TI (data analys* OR decision making OR monitoring OR postmarketing OR post-marketing OR reimbursement*) OR AB (data analys* OR decision making OR monitoring OR postmarketing OR post-marketing OR reimbursement*)
S14	S12 AND S13
S15	TI (comparative effectiveness research OR naturalistic randomized clinical trial OR (observational stud* AND design*) OR practical clinical trials OR pragmatic clinical trials OR pragmatic trials OR real-world clinical trial* OR real-world trial* OR register* OR registries OR registry)
S16	TI (checklist* OR framework* OR guiding)
S17	S15 AND S16
S18	S3 OR S6 OR S8 OR S11 OR S14 OR S17

ANNEXE B

Liste des sites Web consultés (littérature grise)

International

- Cochrane Methods (https://methods.cochrane.org/about-us)
- HTAi (https://vortal.htai.org/?q=organisations)

Europe

- European Medicines Agency (https://www.ema.europa.eu/en)
- EUnetHTA (https://www.eunethta.eu/)
- Get Real Institute (https://www.getreal-institute.org/)
- Real-World Evidence Navigator (https://rwe-navigator.eu/)

Canada

- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) (https://www.cadth.ca/fr)
- Alberta Health Services (https://www.albertahealthservices.ca/)
- Health Quality Ontario (HQO) (https://www.hqontario.ca/)
- Institut canadien d'information sur la santé (https://www.cihi.ca/fr)
- Institute of Health Economics (IHE) (https://www.ihe.ca/)
- Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html)

Belgique

- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (https://kce.fgov.be/fr/home-fr)

États-Unis

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (https://www.ahrq.gov/)
- Duke Margolis Center for Health Policy (https://healthpolicy.duke.edu/)
- Food and Drug Administration (FDA) (https://www.fda.gov/)
- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (https://www.ispor.org/)

France

- Haute Autorité de Santé (HAS) (https://www.has-sante.fr/portail/)

Italie

- Italian Medicines Agency (AIFA) (https://www.aifa.gov.it/en/)

Grande-Bretagne

- Healthcare Improvement Scotland (HIS) (https://www.healthcareimprovementscotland.org/)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (https://www.nice.org.uk/)

Autres

- Glossaire en évaluation des technologies de la santé (http://htaglossary.net/Accueil)
- Google (https://www.google.ca/)

ANNEXE C

Tableau sommaire combinant les items de STROBE, de RECORD et de RECORD-PE

Section du manuscrit	N° d'item	Item STROBE	Item RECORD	Item RECORD-PE
Titre et résumé	1	(a) Indiquer dans le titre ou le résumé le plan d'étude avec un terme couramment utilisé. (b) Fournir un résumé informatif et équilibré de ce qui a été fait et ce qui a été trouvé.	1.1 : Le type de données utilisées devrait être précisé dans le titre ou le résumé. Lorsque cela est possible, le nom des bases de données employées devrait être inclus. 1.2 : Le cas échéant, les contextes géographique et temporel dans lesquels l'étude a été réalisée devraient être indiqués dans le titre ou le résumé. 1.3 : Si un couplage entre différentes bases de données a été effectué pour l'étude, cela devrait être clairement mentionné dans le titre ou le résumé.	-
Introduction				
Contexte et justification	2	Expliquer le contexte scientifique et la logique sous-jacente dans l'étude rapportée.	-	-
Objectifs	3	Énoncer les objectifs particuliers, y compris toutes les hypothèses préétablies.	-	-
Méthodes				
Plan d'étude	4	Présenter les éléments clés du plan d'étude au début du document.	-	4.a : Inclure les détails du plan d'étude précis (et ses caractéristiques) et signaler l'utilisation de plusieurs plans, le cas échéant. 4.b : L'utilisation de diagrammes est recommandée pour illustrer les aspects principaux des plans d'études, y compris l'exposition, le sevrage et les périodes de latence et d'observation, ainsi que les définitions des covariables, selon le cas.
Contexte	5	Décrire le contexte, les lieux et les dates pertinentes, y compris les périodes de recrutement, d'exposition, de suivi et de collecte de données.	-	-

Section du manuscrit	N° d'item	Item STROBE	Item RECORD	Item RECORD-PE
Participants et participantes	6	(a) *Étude de cohorte* — Donner les critères d'admissibilité ainsi que les sources et les méthodes de sélection des participants. Décrire les méthodes de suivi. *Étude cas–témoins* — Fournir les critères d'admissibilité, ainsi que les sources et les méthodes de détermination des cas et des témoins. Présenter la justification du choix des cas et des témoins. *Étude transversale* — Indiquer les critères d'admissibilité, ainsi que les sources et les méthodes de sélection des participants. (b) *Étude de cohorte* — Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de participants exposés et non exposés. *Étude cas–témoins* — Pour les études appariées, énoncer les critères d'appariement et le nombre de témoins par cas.	6.1 : Les méthodes de sélection de la population (telles que les codes ou les algorithmes utilisés pour identifier les participants) devraient être énumérées en détail. Si cela n'est pas possible, une explication devrait être fournie. 6.2 : Toute étude de validation des codes ou des algorithmes utilisés pour sélectionner la population devrait être mise en référence. Si la validation a été effectuée pour cette étude en particulier et n'a pas été publiée ailleurs, le détail des méthodes employées et des résultats de cette validation des données devrait être défini. 6.3 : Si l'étude impliquait le couplage de plusieurs bases de données, l'auteur ou l'auteure devrait envisager l'utilisation d'un diagramme de flux ou d'une autre représentation graphique pour décrire le processus de couplage des données, y compris le nombre de personnes ayant des données liées à chaque étape.	6.1.a : Décrire les critères d'entrée dans l'étude et leur ordre d'application pour identifier la population étudiée. Préciser si seuls les utilisateurs et utilisatrices manifestant des indications particulières ont été inclus et si les patients et patientes ont été autorisés à entrer une fois dans la population étudiée ou si plusieurs entrées ont été autorisées. Consulter le document explicatif pour obtenir des conseils sur le plan apparié.
Variables	7	Définir clairement tous les critères d'évaluation, les expositions, les facteurs de prédiction, les facteurs confondants potentiels et les facteurs d'influence. Donner les critères de diagnostic, le cas échéant.	7.1 : Une liste complète des codes et des algorithmes utilisés pour classer les expositions, les résultats, les facteurs confondants et les facteurs d'influence devrait être fournie. Si ceux-ci ne peuvent pas être signalés, une explication devrait en clarifier les raisons.	7.1.a : Décrire comment la définition de l'exposition au médicament a été élaborée. 7.1.b : Préciser les sources de données à partir desquelles les informations sur l'exposition au médicament des personnes ont été obtenues. 7.1.c : Décrire le ou les cadres temporels au cours desquels une personne est considérée comme exposée à un ou à des médicaments. La justification de la sélection d'un cadre temporel particulier devrait être fournie. Le degré de la troncature ou de la censure à gauche potentielle devrait être indiqué. 7.1.d : Justifier comment les évènements sont attribués à l'exposition actuelle, antérieure ou cumulée à un médicament, ou à l'absence d'exposition.

Section du manuscrit	N° d'item	Item STROBE	Item RECORD	Item RECORD-PE
				7.1.e : Lors de l'examen de la posologie du médicament et de l'attribution du risque, décrire comment le traitement actuel ou historique ou la durée du traitement sont pris en compte. 7.1.f : L'utilisation de tout groupe de comparaison devrait être définie et justifiée. 7.1.g : Décrire l'approche utilisée pour gérer les personnes ayant plus d'une exposition pertinente au médicament au cours de la période de l'étude.
Sources de données / mesures	8	Pour chaque variable d'intérêt, donner les sources de données et les détails des méthodes d'évaluation (mesure). Fournir la description de la comparabilité des méthodes d'évaluation s'il y a plus d'un groupe.	-	8.a : Décrire le système de soins de santé et les mécanismes permettant de générer les dossiers d'exposition aux médicaments. Préciser le cadre de soins dans lequel le ou les médicaments en question ont été prescrits.
Biais	9	Faire connaître les efforts déployés pour traiter les sources potentielles de biais.	-	-
Taille de l'étude	10	Indiquer comment la taille de l'échantillon a été déterminée dans l'étude.	-	-
Variables quantitatives	11	Expliquer comment les variables quantitatives ont été traitées dans les analyses et, s'il y a lieu, quels groupements ont été choisis et pourquoi.	-	-
Méthodes statistiques	12	(a) Détailler toutes les méthodes statistiques, y compris celles utilisées pour contrôler les facteurs confondants. (b) Rendre compte de toutes les méthodes utilisées pour examiner les sous-groupes et les interactions. (c) Expliquer comment les données manquantes ont été traitées. (d) Étude de cohorte — Le cas échéant, préciser comment la perte de suivi a été abordée. Étude cas témoin — Le cas échéant, expliquer comment l'appariement des cas et des témoins a été réalisé. Étude transversale — Le cas échéant,	-	12.1.a : Renseigner sur les méthodes utilisées pour évaluer si les hypothèses ont été confirmées. 12.1.b : Décrire et justifier l'utilisation de plusieurs plans, caractéristiques de plan ou approches analytiques.

Section du manuscrit	N° d'item	Item STROBE	Item RECORD	Item RECORD-PE
		décrire les méthodes d'analyse tenant compte de la stratégie d'échantillonnage. (e) Expliciter toutes les analyses de sensibilité.		
Accès aux données et méthodes de traitement	12	-	12.1 : Les auteurs et auteures doivent préciser à quel degré l'équipe de recherche a eu accès à la base de données utilisée pour créer la population étudiée. 12.2 : Les auteurs et auteures doivent fournir des informations sur les méthodes de traitement des données utilisées dans l'étude.	-
Couplage des données	12	-	12.3 : Indiquer si l'étude a inclus un couplage de données quant à la personne, à l'établissement ou à d'autres données dans deux bases de données ou plus. Les méthodes de liaison et les méthodes d'évaluation de la qualité du lien devraient être fournies.	-
Résultats				
Participants et participantes	13	(a) Indiquer le nombre de personnes à chaque étape de l'étude (p. ex. le nombre de personnes potentiellement admissibles, examinées aux fins de l'admissibilité, confirmées comme étant admissibles, incluses dans l'étude, complétant le suivi et analysées). (b) Énoncer les raisons de la non-participation à chaque étape. (c) Envisager l'utilisation d'un diagramme de flux.	13.1 : Détailler la sélection des personnes incluses dans l'étude (c'est-à-dire la sélection de la population étudiée), y compris le filtrage fondé sur la qualité des données, la disponibilité des données et le couplage. La sélection des personnes incluses peut être décrite dans le texte et (ou) au moyen d'un diagramme de flux.	-
Données descriptives	14	(a) Caractériser les participants et participantes à l'étude (p. ex. particularités démographiques, cliniques, sociales) et les informations sur les expositions et les facteurs confondants potentiels. (b) Documenter le nombre de participants et participantes ayant des données manquantes pour chaque variable d'intérêt.	-	-

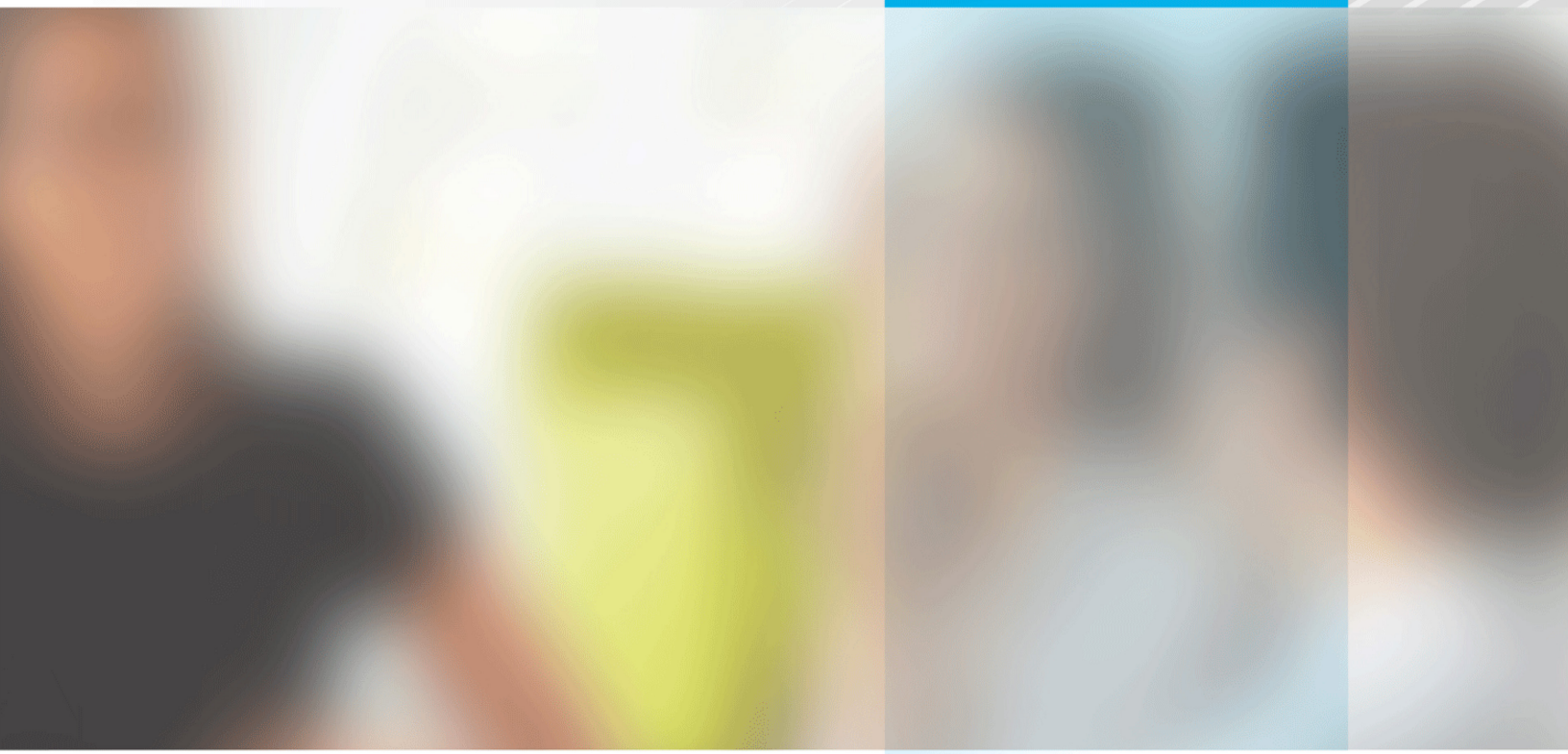
Section du manuscrit	N° d'item	Item STROBE	Item RECORD	Item RECORD-PE
		(c) Étude de cohorte — Résumer le temps de suivi (p. ex. la moyenne et le temps total).		
Données de résultats	15	Étude de cohorte — Rapporter le nombre d'évènements ou les indicateurs mesurés au fil du temps. Étude cas-témoin — Mentionner le nombre de sujets dans chaque catégorie d'exposition, ou les indicateurs du niveau d'exposition mesurés. Études transversales — Consigner le nombre d'évènements ou les indicateurs mesurés.	-	-
Résultats principaux	16	(a) Indiquer les estimations non ajustées et, le cas échéant, les estimations ajustées pour les facteurs confondants et leur précision (p. ex. intervalle de confiance de 95 %). Clarifier quels facteurs confondants ont été ajustés et la raison pour laquelle ils ont été inclus. (b) Mentionner les limites des intervalles quand des variables continues ont été catégorisées. (c) Le cas échéant, envisager de traduire les estimations du risque relatif en risque absolu pour une période de temps significative.	-	-
Autres analyses	17	Signaler les autres analyses faites — par exemple, analyses de sous-groupes et d'interactions, et analyses de sensibilité.	-	-
Discussion				
Résultats principaux	18	Résumer les résultats principaux en faisant référence aux objectifs de l'étude.	-	-
Limites	19	Discuter des limites de l'étude, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécisions, et de la tendance et de l'ampleur de tout biais potentiel.	19.1 : Analyser les implications de l'utilisation de données qui n'ont pas été créées ou collectées pour répondre aux questions de recherche particulières. Inclure une discussion sur les biais de classification erronée, les facteurs confondants non mesurés, les	19.1.a : Décrire dans quelle mesure la ou les bases de données choisies capturent de manière adéquate l'exposition au médicament d'intérêt.

Section du manuscrit	N° d'item	Item STROBE	Item RECORD	Item RECORD-PE
			données manquantes et l'évolution de l'admissibilité au fil du temps, en ce qui a trait à l'étude faisant l'objet du rapport.	
Interprétation	20	Fournir une interprétation globale prudente des résultats compte tenu des objectifs, des limites de l'étude, de la multiplicité des analyses, des résultats d'études similaires, et de tout autre élément pertinent.	-	20.a : Examiner les possibilités de confusion par indication, contre-indication, gravité de la maladie ou biais de sélection (adhérent sain ou bloqueur malade [« sick stopper »]) comme autres explications des résultats de l'étude, le cas échéant.
Généralisabilité	21	Discuter de la généralisabilité (validité externe) des résultats de l'étude.	-	-
Autres informations				
Financement	22	Indiquer la source de financement et le rôle des financeurs dans la présente étude et, le cas échéant, dans l'étude originale sur laquelle est fondé le présent article.	-	-
Accessibilité du protocole, des données brutes et du code de programmation	22	-	22.1 : Les auteurs et auteures doivent fournir des informations sur la façon d'accéder à toute information supplémentaire telle que le protocole d'étude, les données brutes ou le code de programmation.	-

ANNEXE D

Version abrégée de l'outil REQueST pour l'évaluation de la qualité des registres

Information méthodologique : information de base permettant de vérifier si les données et la méthodologie correspondent aux exigences de l'évaluation
• Type de registre : description de populations de patients et patientes, interventions de santé incluses et objectifs primaires et secondaires du registre. • Utilisation pour des études sur registres et publications antérieures : est-ce que le registre peut être utilisé pour des études prospectives? • Contexte géographique et organisationnel : provenance des organisations participantes au registre et leur contexte organisationnel. Liste des organisations participantes. • Durée du registre : dates de début et de fin de collecte de données, le cas échéant. • Taille : nombre total de patients et patientes inclus dans le registre. • Critères d'inclusion et d'exclusion : liste des critères. • Suivi : description de la méthode de suivi, durée moyenne du suivi, comment la perte de suivi est prédite et limitée. • Facteurs de confusion : est-ce que des données relatives aux variables de confusion sont définies et collectées?
Standards essentiels : évaluation de la gouvernance du registre pour assurer la qualité et la protection des données
• Objectifs et méthodologie du registre (objectifs, population cible, expositions d'intérêt (*exposures of interest*), résultats primaires et secondaires, sources de données, couplage des données (et plan d'analyse, le cas échéant). • Gouvernance (p. ex. comité de gouvernance du registre). • Consentement éclairé (document d'information aux patients et patientes et informations pertinentes). • Dictionnaire des données (définition des attributs). • Ensemble de données minimal (ensemble minimal permettant de répondre aux objectifs du registre). • Définition, terminologie et caractéristiques techniques des standards de données utilisés. • Collecte de données : méthodes réalistes pour la population ciblée et les centres de traitement. • Assurance qualité : les activités pertinentes d'assurance qualité doivent être décrites. • Nettoyage des données : il existe un plan pour le nettoyage des données, y compris un délai pour le faire après la soumission des données. • Données manquantes : le pourcentage de données manquantes pour les principaux résultats est fourni et une explication est donnée à savoir si des données manquantes peuvent potentiellement biaiser les résultats. • Financement : la sécurité financière jusqu'à la fin de la période de collecte de données nécessaire devrait être démontrée par un montage financier. Les sources de financement sont déterminées et la proportion approximative du montant total (%) est indiquée pour chaque source. • Protection, sécurité et garanties : les contrôles de sécurité propres au registre doivent être précisés.
Exigences additionnelles : exigences particulières relatives aux questions à l'étude. Éléments de bonnes pratiques qui ne sont pas toujours atteignables, mais utiles à considérer
• Interopérabilité et niveau de préparation pour lier les données. • Sources de données. • Éthique : la considération des exigences éthiques de la recherche est déclarée.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec