



Directives pour l'évaluation des études réalisées à partir des données de santé collectées en routine en pharmacoépidémiologie : RECORD-PE (Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data for pharmacoepdemiology)

Journal:	CMAJ
Manuscript ID	CMAJ-19-0347
Manuscript Type:	Analysis
Date Submitted by the Author:	27-Mar-2019
Complete List of Authors:	Langan, Sinéad; London School of Hygiene and Tropical Medicine Schmidt , Sigrún ; Aarhus Universitet, Clinical Epidemiology Wing, Kevin; London School of Hygiene and Tropical Medicine Ehrenstein, Vera; Aarhus Universitet, Clinical Epidemiology Nicholls, Stuart; Children's Hospital of Eastern Ontario (CHEO) , Research Institute; University of Ottawa, School of Epidemiology, Public Health & Preventive Medicine Filion, Kristian; McGill University, Medicine Klungel, Olaf; Utrecht University, Division of Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences Petersen, Irene; Uinversity College London, Research Department of Primary Care and Population Health Sorensen, Henrik; Aarhus University, Clinical Epidemiology Dixon, WG; University of Manchester, School of Biological Sciences Guttman, Astrid; Institute for Clinical Evaluative Sciences, Harron, Katie; University College London Hemkens, Lars; University Hospital Basel , Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics Moher, David; Ottawa Hospital Research Institute, Clinical Epidemiology Program Schneeweiss, Sebastian; Harvard University, Epidemiology Smeeth, L; London School of Hygiene and Tropical Medicine Sturkenboom , Miriam; University Medical Center Utrecht, 15. Julius Global Health Von Elm, Erik; Universite de Lausanne, Institut de médecine sociale et préventive Wang, Shirley; Harvard University, Epidemiology Benchimol, Eric; Children's Hospital of Eastern Ontario, Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; University of Ottawa, Pediatrics; University of Ottawa, School of Epidemiology and Public Health
More Detailed Keywords:	reporting guidelines, pharmacoepidemiology, routinely collected health data
Keywords:	Evidence-based Medicine, Knowledge Translation,

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

	Pharmacoepidemiology, Statistics and Research Methods
Abstract:	<p>En pharmacoépidémiologie, les données collectées en routine dans les dossiers de santé électroniques (y compris les bases de données de soins primaires, les registres et les demandes de remboursement des soins de santé medico-administratifs) constituent une ressource pour la recherche sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments. Les directives actuellement disponibles pour le rapport de la recherche à l'aide de données collectées en routine et non randomisées - en particulier les directives RECORD (REporting of studies Conducted using Observational Routinely collected health Data) et STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) - ne rendent pas compte de la complexité de la recherche pharmacoépidémiologique. Nous avons donc étendu les directives RECORD pour inclure les directives spécifiques à la recherche pharmacoépidémiologique (RECORD-PE). Cet article inclut la liste de contrôle RECORD-PE (également disponible sur www.record-statement.org) et explique chaque élément de la liste de contrôle avec des exemples de bons compte-rendus. Nous prévoyons que l'utilisation croissante des directives RECORD-PE par les chercheurs, ainsi que l'approbation des éditeurs de revues, amélioreront les normes de compte-rendu des recherches pharmacoépidémiologiques entreprises à l'aide de données collectées en routine. Cette transparence améliorée profitera à la communauté des chercheurs, aux soins des patients et, en définitive, à l'amélioration de la santé publique.</p>

SCHOLARONE™
Manuscripts

Directives pour l'évaluation des études réalisées à partir des données de santé collectées en routine en pharmacoépidémiologie : RECORD-PE (REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data for pharmacoepdemiology)

Sinéad M Langan,¹ Sigrún AJ Schmidt,² Kevin Wing,¹ Vera Ehrenstein,² Stuart G Nicholls,^{3,4} Kristian B Filion,^{5,6} Olaf Klungel,⁷ Irene Petersen,^{2,8} Henrik T Sørensen,² William G Dixon,⁹ Astrid Guttman,^{10,11} Katie Harron,¹² Lars G Hemkens,¹³ David Moher,³ Sebastian Schneeweiss,¹⁴ Liam Smeeth,¹ Miriam Sturkenboom,¹⁵ Erik von Elm,¹⁶ Shirley V Wang,¹⁴ Eric I Benchimol^{10,17,18}

Traduction : Cet article a été publié antérieurement en anglais (Langan SM, Schmidt SA, Wing K, et al. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE). *BMJ* 2018;363:k3532). Il a été traduit par Jean-Paul Salameh (L'hôpital d'Ottawa Institut de Recherche, Ottawa, Ontario, Canada, et École d'Épidémiologie et de Santé Publique, Université d'Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada) et Yara Boutros (École de Traducteurs et d'Interprètes de Beyrouth, Université Saint-Joseph de Beyrouth, Liban). La traduction a été relue par Pauline Reynier (Université McGill).

1. Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London WC1E 7HT, UK
2. Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University, Aarhus, Denmark
3. L'hôpital d'Ottawa Institut de Recherche, Ottawa, Ontario, Canada
4. École d'épidémiologie et de sante publique, Université d'Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada
5. Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail, Université McGill y, Montréal, QC, Canada
6. Centre d'épidémiologie clinique, Institut Lady Davis, Hôpital général juif, Montréal, QC, Canada
7. Division of Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, Utrecht, Netherlands
8. Department of Primary Care and Population Health, University College London, London, UK
9. Arthritis Research UK Centre for Epidemiology, Division of Musculoskeletal and Dermatological Sciences, School of Biological Sciences, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Manchester, UK
10. ICES, Toronto, ON, Canada
11. Hospital for Sick Children, Department of Paediatrics, University of Toronto, Toronto, ON, Canada
12. ICH Population, Policy, and Practice Programme, University College London, Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK
13. Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics, Department of Clinical Research, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland
14. Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA
15. Julius Global Health, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

16. Cochrane Suisse, Institut de médecine sociale et préventive, Université de Lausanne, Lausanne, Suisse
17. Département de pédiatrie et École d'épidémiologie et de sante publique, Université d'Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada
18. Institut de recherche du Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa, Ontario, Canada

Confidential

ABSTRACT

En pharmacoépidémiologie, les données collectées en routine dans les dossiers de santé électroniques (y compris les bases de données de soins primaires, les registres et les demandes de remboursement des soins de santé medico-administratifs) constituent une ressource pour la recherche sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments. Les directives actuellement disponibles pour le rapport de la recherche à l'aide de données collectées en routine et non randomisées - en particulier les directives RECORD (REporting of studies Conducted using Observational Routinely collected health Data) et STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) - ne rendent pas compte de la complexité de la recherche pharmacoépidémiologique. Nous avons donc étendu les directives RECORD pour inclure les directives spécifiques à la recherche pharmacoépidémiologique (RECORD-PE). Cet article inclut la liste de contrôle RECORD-PE (également disponible sur www.record-statement.org) et explique chaque élément de la liste de contrôle avec des exemples de bons compte-rendus. Nous prévoyons que l'utilisation croissante des directives RECORD-PE par les chercheurs, ainsi que l'approbation des éditeurs de revues, amélioreront les normes de compte-rendu des recherches pharmacoépidémiologiques entreprises à l'aide de données collectées en routine. Cette transparence améliorée profitera à la communauté des chercheurs, aux soins des patients et, en définitive, à l'amélioration de la santé publique.

POINTS RÉSUMÉS

- Les directives RECORD représentent la norme de pratique exemplaire en vigueur pour garantir la clarté et l'exhaustivité des rapports de recherche non interventionnelle utilisant des données de santé collectées en routine.
- Les directives RECORD-PE ont été dérivées en utilisant une méthodologie rigoureuse et approuvée par la Société internationale de pharmacoépidémiologie. Ces recommandations visent à améliorer le rapport des recherches pharmacoépidémiologiques entreprises à l'aide de données de santé collectées en routine.
- La liste de contrôle de 15 items doit être utilisée parallèlement aux directives RECORD et STROBE afin de garantir la transparence des études de pharmacoépidémiologie utilisant des données de santé collectées en routine.

1
2
3 Les données de santé collectées en routine sont un sous-produit des opérations
4 quotidiennes des systèmes de santé, collectées indépendamment de questions de recherche *a*
5 *priori* spécifiques.^{1 2} Un large éventail de sources (registres de maladies, données administratives
6 de santé, bases de données de surveillance de la qualité / de la sécurité, dossiers de santé
7 électroniques, et les données de pharmacie) contiennent des données recueillies en routine et ont
8 à la fois l'exposition au médicament et les résultats cliniques qui pourraient être utiles en
9 pharmacoépidémiologie.^{3 4}

11 En pharmacoépidémiologie, les données de santé collectées en routine constituent une
12 ressource largement acceptée, nécessaire et rentable, largement utilisée pour évaluer l'efficacité
13 et la sécurité des médicaments dans le monde réel. Les études menées avec des données
14 collectées en routine sont nécessaires pour de nombreuses raisons. Les essais cliniques peuvent
15 ne pas être disponibles, ou éthiques, et pourraient avoir des limites en raison de critères
16 d'inclusion et d'exclusion restrictifs. La collecte de données primaires peut être coûteuse ou
17 infaisable, peut avoir un pouvoir statistique limité pour détecter des événements de sécurité ou
18 des durées empêchant l'évaluation des résultats de sécurité à long terme. Dans de nombreux cas,
19 les données de santé collectées en routine peuvent être utilisées pour fournir des réponses rapides
20 et réduire le gaspillage dans les recherches biomédicales lors de l'analyse de problèmes de santé
21 importants et nouveaux. L'utilisation de données sur la santé collectées en routine exploite non
22 seulement les investissements existants, mais pourrait également réduire la nécessité d'investir
23 davantage dans la collecte de données de novo.^{5 6} Des recherches fondées sur des preuves
24 concrètes, telles que des données collectées en routine, ont été menées sur l'évaluation
25 évaluation, l'utilisation des médicaments, l'efficacité dans la comparaison de médicaments, la
26 surveillance épidémiologique et la surveillance des médicaments après la commercialisation
27 (études de phase IV).⁷⁻⁹

31 Bien que les données de santé collectées en routine soient couramment utilisées dans la
32 recherche en pharmacoépidémiologie, ces études font souvent l'objet de compte-rendus non
33 optimaux¹⁰⁻¹². Des directives de rapport ont été élaborées pour un éventail de types d'études et
34 représentent une norme minimale ou des éléments doivent figurer dans des manuscrits
35 académiques¹³. Les lignes directrices ont pour objectif principal de permettre aux lecteurs de
36 déterminer facilement la question de recherche, la méthodologie utilisée et les résultats de
37 l'étude; faciliter la compréhension des forces et des limites de l'étude, en fournissant notamment
38 un aperçu des biais éventuels; et faciliter la réplique. Les directives peuvent également
39 améliorer indirectement la qualité de la recherche en indiquant les points à traiter lors de la
40 conception de l'étude.^{15 16}

42 La directive RECORD (REporting of studies Conducted using Observational Routinely collected
43 health Data) représente la norme de meilleure pratique actuelle pour les rapports de recherche
44 utilisant des données de santé non-randomisée collectées en routine. La directive est le fruit
45 d'une collaboration internationale axée sur l'amélioration du compte-rendu des études
46 observationnelles à l'aide de données collectées en routine.^{1 17} RECORD consiste en une liste de
47 contrôle de 13 éléments qui complètent ou modifient la directive antérieure sur les meilleures
48 pratiques, STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology),
49 qui se concentrait sur le compte rendu des études observationnelles.^{1 18} La directive RECORD
50 s'appuyait sur une revue systématique mettant en évidence les lacunes majeures dans le compte
51 rendu des études utilisant des données de santé collectées en routine¹¹. Depuis sa publication,
52 RECORD a été adoptée par plus de 20 revues majeures (pour plus d'informations, voir
53 www.record-statement.org).
54
55
56
57
58
59
60

Cependant, la complexité méthodologique de la recherche pharmacoépidémiologique signifie que certaines exigences pour le rapport optimal sont au-delà de la portée de RECORD ou de STROBE. Ici, nous voulions élargir la liste de contrôle RECORD afin d'y inclure des directives spécifiques à la recherche pharmaco-épidémiologique, c'est-à-dire le compte rendu des recherches portant sur les utilisations et les effets des médicaments.¹⁹ Cette initiative complète les orientations existantes dans le domaine, qui sont principalement axées sur les méthodes.²¹ Nous valorisons l'engagement de la communauté internationale dans cette entreprise et des commentaires des parties intéressées par courrier électronique, car ces directives seront mises à jour périodiquement.

La liste de contrôle RECORD for Pharmacoepidemiology (RECORD-PE)

Création et développement de la liste de contrôle

Nous avons réuni un groupe d'experts internationaux en pharmacoépidémiologie, en recherche de données sur la santé collectées en routine, en lignes directrices, en journalologie (c'est-à-dire la science des pratiques de publication), le document de consensus sur les exigences en matière de rapport pour rendre les études de base de données reproductibles, publié conjointement par la Société internationale de pharmacoépidémiologie et la Société internationale de pharmacoeconomie et des résultats²², et les utilisateurs de connaissances pour adapter RECORD à la recherche pharmacoépidémiologique non interventionnelle (RECORD-PE), comme présenté ci-dessous. Des propositions d'items à prendre en compte dans une liste de contrôle RECORD-PE ont été proposées par les auteurs et examinées lors de téléconférences régulières et de communications électroniques, donnant ainsi lieu à un projet de liste de contrôle. Une réunion en face-à-face s'est ensuite tenue à Montréal (Canada) le 25 août 2017. Lors de cette réunion, les participants ont voté pour l'inclusion des items proposées et de la formulation appropriée de ces items, en utilisant l'approche décrite précédemment pour la création du Déclaration RECORD.¹⁷ Les éléments ont été inclus dans la liste de contrôle si plus de 80% des participants étaient d'accord sur le concept, le libellé et le message de l'élément. Le projet de manuscrit et la liste de contrôle ont ensuite été révisés et distribués à tous les auteurs et au comité directeur de RECORD pour commentaires et approbation. Ils ont également été distribués aux membres de la Société internationale de pharmacoépidémiologie (« International Society for Pharmacoepidemiology ») pour observations après achèvement du projet et révisés en conséquence.

Articles de la liste de contrôle RECORD-PE

Le tableau 1 présente la liste de contrôle complète de RECORD-PE, organisée en sections de manuscrit standard et respectant les conventions énoncées dans STROBE (et ultérieurement, RECORD).¹⁸ La liste de contrôle comprend 15 éléments supplémentaires, dont 13 sont consacrés à la section des méthodes. Comme cette liste de contrôle est une extension de RECORD, qui à son tour est une extension des éléments STROBE disponibles, les instructions spécifiques à la pharmaco-épidémiologie sont présentées à côté des éléments de liste de contrôle STROBE et RECORD correspondants. STROBE dispose en outre de listes de contrôle spécifiques pour les types d'études, notamment les études de cohortes, transversales et cas-témoins. Pour RECORD et RECORD-PE, nous avons étendu la liste de contrôle générale STROBE.^{10 18} Les auteurs seront tenus de prendre en compte chaque item de la liste de contrôle lors de la rédaction de leur manuscrit et de les inclure dans leurs soumissions. Ci-dessous, nous fournissons un texte explicatif pour chaque item de la liste de contrôle de RECORD-PE, organisé par section de manuscrit, ainsi qu'un glossaire dans le tableau supplémentaire 1.

1
2
3 Pour le contenu suffisamment couvert par STROBE ou RECORD, aucun élément
4 supplémentaire n'est fourni, bien qu'un texte explicatif concernant des aspects particuliers qui
5 pourraient être plus pertinents pour les études pharmacoépidémiologiques soit fourni. Toutes les
6 explications pertinentes sont présentées dans la rubrique correspondante de l'article ou de l'item
7 de RECORD-PE. La déclaration RECORD-PE est destinée à être utilisée uniquement dans les
8 rapports sur les études de pharmacoépidémiologie conduites avec des données de santé collectées
9 en routine, et représente une norme minimale de compte rendu pour de telles recherches dans des
10 articles publiés. De telles études comprennent une enquête sur l'utilisation, l'efficacité et la
11 sécurité des médicaments ou des dispositifs à élution de médicament (par exemple, des stents à
12 élution de médicament) utilisés dans la pratique clinique. En plus de l'utilisation largement
13 acceptée des données de santé collectées en routine en pharmacoépidémiologie, les études de
14 cohorte d'interventions utilisant ces données sont de plus en plus considérées comme des
15 tentatives d'imitation d'un essai cible de l'intervention d'intérêt. Ce concept a été jugé utile en
16 épidémiologie et en pharmacoépidémiologie.^{23 24} Les données sur la santé collectées en routine
17 peuvent également aider les études avec la randomisation de base ou les essais pragmatiques, car
18 les données sont fréquemment collectées dans le cadre de soins de routine ou de l'administration
19 du système de santé; Cependant, les instructions pour le rapport d'essais pragmatiques ou d'essais
20 utilisant ces données vont au-delà du champ d'application de RECORD-PE.
21
22
23
24

25 **Mots-clés et termes vedettes médicales**

26
27 Les déclarations STROBE et RECORD ne traitent pas de l'utilisation de mots-clés
28 spécifiques ou de « MeSH » (Medical Subject Heading) pour identifier les études utilisant des
29 données de santé collectées en routine.^{1 25} Il n'existe actuellement aucun terme MeSH spécifique
30 permettant d'identifier ces études, et les chercheurs utilisent une gamme de termes de recherche
31 pour identifier ces études, ce qui constitue une limite évidente en termes de réalisation de revues
32 systématiques et de recherche méta-épidémiologique et souligne la nécessité de mettre l'accent
33 sur les recherches futures.¹¹
34
35

36 **Titre et résumé**

37
38
39 Aucun item spécifique aux directives RECORD-PE n'est nécessaire en plus des items
40 STROBE et RECORD pour le titre et le résumé. Les directives de STROBE conseillent qu'un
41 résumé devrait fournir « un résumé informatif et équilibré de ce qui a été fait et trouvé »¹⁸. Ce
42 résumé souligne que l'étude est une étude pharmaco-épidémiologique et détaille la question de la
43 recherche, l'approche adoptée et les résultats de l'étude. Étant donné que la sélection des titres et
44 des résumés est une étape clé dans les synthèses de connaissances (par exemple, examens de la
45 portée, revues systématiques), la clarté du libellé du titre et du résumé facilitera la réutilisation
46 appropriée des résultats de la recherche, réduisant ainsi le gaspillage de ressources. En décrivant
47 la conduite d'une étude utilisant des données de santé collectées en routine, les directives de
48 RECORD recommandent de rapporter le type de données utilisé et le nom de la (ou des) base(s)
49 de données, en indiquant notamment si les données chaînées ont été utilisées; ces spécifications
50 sont aussi directement pertinentes pour les études pharmacoépidémiologiques.¹
51
52
53

54 **Introduction**

Aucun item spécifique aux directives RECORD-PE n'est nécessaire en plus des éléments STROBE et RECORD pour la section d'introduction. Les directives de STROBE conseillent aux auteurs de préciser « les objectifs spécifiques, y compris les hypothèses préspecifiées »¹⁸. Le document explicatif de RECORD recommande en outre aux auteurs de préciser si les analyses sont exploratoires ou de confirmation, post hoc ou préspecifiées, ou une combinaison de ces caractéristiques. Les auteurs doivent souligner comment les lecteurs intéressés peuvent accéder au protocole de l'étude. Ces recommandations sont nécessaires pour permettre aux intervenants d'interpréter les études pharmacoépidémiologiques.

Méthodes (plan d'étude)

RECORD-PE Item 4.a

Inclure les détails du plan d'étude spécifique (et ses caractéristiques) et signaler l'utilisation de plusieurs modèles, le cas échéant.

Explication

STROBE recommande que les chercheurs présentent les principaux éléments du modèle de l'étude dès le début de la publication.¹⁸ Etant donné que les données de santé collectées en routine sont généralement collectées avant d'entreprendre une étude, les chercheurs peuvent théoriquement utiliser une gamme de modèles d'étude (par exemple, cohortes ou études cas-témoins) ou des caractéristiques du modèle (par exemple, modèles de nouveaux utilisateurs) en fonction de la question de recherche. RECORD n'a pas directement envisagé d'utiliser diverses méthodes d'étude dans les documents. Deux aspects de la recherche pharmacoépidémiologique justifient une extension de la déclaration STROBE. Premièrement, les chercheurs sur le terrain utilisent souvent des fonctionnalités des modèles d'étude spécifiques (par exemple, le modèle d'un nouvel utilisateur d'un comparateur actif) qui ne sont pas couvertes par les directives existantes de STROBE. Deuxièmement, il est courant d'utiliser plus qu'un tel modèle ou caractéristique dans une publication. Les lecteurs devraient être en mesure de déterminer quels plans d'étude ou caractéristiques de modèles ont été utilisés. Cette information facilitera la tâche des lecteurs intéressés à reproduire les méthodes utilisées.

Les auteurs de l'étude doivent décrire ces plans ou caractéristiques du modèle avec le plus de détails possibles pour expliquer clairement au lecteur le contenu du modèle. Si plusieurs modèles d'étude ou caractéristiques de modèle sont utilisées, les auteurs doivent indiquer laquelle a été utilisée pour l'analyse principale. Les auteurs doivent également commenter et justifier les écarts par rapport à tout protocole d'étude ou déclarer explicitement qu'il n'y a eu aucune modification par rapport au protocole.

Exemples

Caractéristique du modèle spécifique (le modèle d'un nouvel utilisateur d'un comparateur actif)

- "A new-user cohort design was used to compare patients initiating dabigatran or rivaroxaban at standard doses for treatment of non valvular AF [atrial fibrillation]. We identified all patients with any inpatient or outpatient diagnoses of AF or atrial flutter, based on *International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9)*, coding, who filled their first prescription for either drug from November 4, 2011, when rivaroxaban was approved for AF in the United States, through June 30, 2014. Patients were excluded if they had less than 6 months of enrolment in Medicare Parts A, B, and D, were younger than 65 years, had received prior treatment with warfarin or any NOAC [novel oral anticoagulant], resided in a skilled nursing

1
2
3 facility or nursing home, or were receiving hospice care on the date of their cohort- qualifying
4 prescription (index date) . . . Because our purpose was to directly compare dabigatran and
5 rivaroxaban, we did not include a warfarin-treated cohort.”²⁶
6

7
8 *Caractéristique de modèle spécifique (analyse des séries temporelles interrompues)* - “To
9 estimate trend changes in antibiotic prescribing over time, we used segmented linear regression
10 analysis of interrupted time series data, a common quasi-experimental method to assess trend
11 changes after clearly defined events. Separately for each birth week cohort, we estimated the 1-
12 year risk of redeeming at least 1 prescription for an antibiotic, with subanalysis for amoxicillin
13 and penicillin V.”²⁷
14

15
16 *Caractéristique de modèle spécifique (utilisation du médicament / évaluation de l'efficacité*
17 *d'interventions visant à réduire le risque)* - “Following a centralised authorisation within the
18 European Union, on 1 August 2011, dabigatran was marketed in two doses (either 150 or 110 mg
19 bid) for stroke prevention in patients with NVAf [non-valvular atrial fibrillation] and having one
20 or more stroke risk factors. . . . Following early post-marketing reports of bleedings, cautionary
21 recommendations were issued by regulatory authorities. In the safety update from the European
22 Medicines Agency (EMA) (18 November 2011), it was recommended that low doses should be
23 prescribed to elderly patients. Also, this update emphasised the importance of monitoring of
24 renal function, in particular in patients over 75 years. The impact of this safety update, as well as
25 the features of the framework previously described, is assessed in the case study described
26 below.”²⁸
27
28

29 **RECORD-PE item 4.b**

30
31
32 L'utilisation des diagrammes est recommandée pour illustrer les aspects principaux des modèles
33 d'études, y compris l'exposition, le sevrage, les périodes de latence et d'observation, ainsi que
34 les définitions de covariables, selon le cas.
35

36 *Explication*

37
38
39 Nous recommandons l'inclusion d'un diagramme ou d'une figure illustrant le plan d'étude
40 global ou le contexte temporel de l'inclusion des patients (y compris les aspects clés de l'étude tels
41 que le début et la fin de la prescription, les périodes exposées, les périodes non exposées, les
42 périodes de grâce, les périodes d'induction et de sevrage). Les périodes d'exposition sont
43 complexes en pharmacoépidémiologie et sont souvent difficiles à suivre pour les lecteurs. Cet
44 item n'a pas été spécifiquement recommandé par RECORD. Si plusieurs types de modèle ou
45 d'analyse sont inclus dans l'étude, un diagramme pour chacun est recommandé. Cela permet aux
46 plans d'analyse potentiellement complexes, y compris plusieurs périodes à risque entre les
47 patients ou au sein de ceux-ci, d'être résumés visuellement de manière à éviter toute
48 interprétation erronée des paragraphes de texte décrivant la conception et la mise en œuvre.
49
50

51 *Exemples*

52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4 *Illustration des périodes d'évaluation de l'exposition dans des études de séries de cas*
5 *auto-contrôlés* - un article de Douglas et ses collègues²⁹ traite de l'utilisation de l'orlistat et du
6 risque d'atteinte hépatique aiguë et contient une figure décrivant le calendrier typique d'un patient
7 participant à l'étude (figure 1). L'étude a utilisé un modèle de série de cas auto-contrôlé et le
8 diagramme fournit un exemple de répartition des périodes non exposées et exposées pour un
9 patient (base, prétraitement et plusieurs périodes d'exposition à l'orlistat) et met en évidence les
10 périodes de risque d'atteinte hépatique.

11 *Illustration des périodes d'évaluation de l'exposition dans les études de cohortes* - cette
12 étude de Kim et ses collègues³⁰ sur l'utilisation du tolcilizumab et le risque d'événements
13 cardiovasculaires décrit un nouvel utilisateur d'un comparateur actif comparant deux
14 médicaments biologiques pour traiter l'arthrite rhumatoïde (figure 2). La figure montre deux
15 critères d'inclusion clés (utilisation de ≥ 1 médicament biologique et un diagnostic de
16 polyarthrite rhumatoïde sans exposition préalable au médicament spécifique), ainsi que les
17 périodes de suivi pour les deux groupes d'exposition, y compris les fenêtres de lavage. Les
18 périodes sont clairement indiquées et les événements censurés sont décrits.

21 **Méthodes (Contexte)**

22 Items RECORD-PE

23 Aucun élément RECORD-PE supplémentaire n'est nécessaire en plus des items STROBE
24 existants.

25 *Explication*

26
27
28
29
30 Comme indiqué dans le document explicatif RECORD, les lecteurs doivent comprendre les
31 raisons et le contexte de la collecte de données pour pouvoir évaluer le risque de biais
32 d'information, par exemple si les données étaient collectées à des fins de soins cliniques ou de
33 facturation. Les lecteurs devraient également être en mesure de déterminer si la population de la
34 base de données représente la population source afin d'évaluer la possibilité de généraliser les
35 résultats.

36 **Méthodes (participants)**

37 RECORD-PE item 6.1.a

38
39
40
41 Décrire les critères d'entrée dans l'étude et leur ordre d'application pour identifier la population
42 étudiée. Spécifiez si seuls les utilisateurs manifestant des indications spécifiques ont été inclus et
43 si les patients ont été autorisés à entrer une fois dans la population étudiée ou si plusieurs entrées
44 ont été autorisées. Consulter le document explicatif pour des conseils sur les modèles assortis.

45 *Explication*

46
47
48 Lorsque les patients sont inclus dans une étude en fonction de leur statut d'exposition à un
49 (ou plusieurs) médicament (s), il existe probablement plusieurs façons de définir les critères
50 d'entrée; par conséquent, une extension à RECORD est requise. Nous nous référons ici à trois
51 niveaux de hiérarchie de population décrits en détail dans le texte explicatif de RECORD, à
52 savoir la population source, la population de la base de données et la population étudiée. Dans de
53 nombreuses bases de données scandinaves, la population source et la population de la base de
54 données peuvent représenter les mêmes personnes, car elles constituent l'ensemble de la
55

1
2
3 population du pays concerné.¹ La population de la base de données est dérivée de la population
4 étudiée et contient des personnes qui répondent aux critères d'éligibilité (par exemple, dans le
5 cas des bases de données de soins primaires, ces individus reçoivent des soins primaires et n'ont
6 pas choisi d'être exclus de la base de données). Il est important de fournir des détails sur les
7 critères d'inclusion et d'exclusion appliqués pour identifier la population à l'étude, ce qui inclut
8 une spécification claire de la manière dont le statut d'exposition et d'autres critères d'éligibilité
9 sont définis. Les auteurs doivent également indiquer clairement si les critères d'exclusion sont
10 appliqués avant ou après la sélection des dates d'entrée dans l'étude. La communication de ces
11 détails améliorerait considérablement la reproductibilité des études et la capacité à évaluer la
12 pertinence et la validité des résultats.

13
14 Une description détaillée des procédures d'appariement doit être fournie. Pour l'échantillonnage
15 de contrôle, il faut également indiquer l'axe temporel sur lequel l'échantillonnage à risque défini
16 ou à densité d'incidence a été effectué. La procédure de traitement des cas sans contrôles
17 éligibles doit être expliquée (par exemple, relâchement des critères d'appariement, exclusion).
18 Une description devrait en outre indiquer le type d'appariement utilisé (de fréquence ou
19 individuelle), si l'appariement a été effectué avec ou sans remplacement, ainsi que l'algorithme
20 utilisé (par exemple, assemblage par la méthode des plus proches voisins [*« greedy vs nearest
21 neighbour comparison »*]).

22 23 24 25 *Exemples de sélection de la population*

26 Une étude de van Staa et ses collègues incluait des utilisateurs de corticostéroïdes oraux
27 définis comme « permanently registered patients aged 18 years or older who received one or
28 more prescriptions for oral corticosteroids during the period of time from the enrolment date in
29 their practice in GPRD up to the end of the study (December 1997). »³¹

30
31 Shin et ses collègues rapportent: "The index date for cases was defined by the day of
32 follow-up on which hospital admission occurred. For each case, up to 10 controls were randomly
33 selected using risk set sampling, with controls matched on sex, age (± 1 year), cohort entry date
34 (± 90 days), and follow-up duration; for one case, the age caliper was widened to 2 years to
35 identify an eligible control."³²

36 37 **Méthodes (variables)**

38 **RECORD-PE item 7.1.a**

39
40
41 Décrire comment la définition de l'exposition au médicament a été développée.

42 43 *Explication*

44 Les auteurs doivent spécifier clairement comment les listes de codes d'exposition aux
45 médicaments ont été obtenues. Ces informations peuvent inclure le dictionnaire recherché (par
46 exemple, la classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical), ou des codes spécifiques à
47 une base de données ou à un pays tel que les codes nationaux des médicaments aux États-Unis)
48 ³³, ainsi que la méthode utilisée pour rechercher ces dictionnaires ou sources de données (par
49 exemple, automatisée ou manuelle), ainsi que le nom de la substance médicamenteuse et la voie
50 d'administration utilisée pour la recherche, et le niveau de classification de l'ATC appliqué. Ce
51 niveau de détail permet au lecteur d'interpréter l'exhaustivité et la véracité de la définition de
52 l'exposition, de reproduire les résultats de l'étude et d'aller au-delà des détails de RECORD.
53
54
55
56
57
58
59
60

Exemple

Définition de la définition de l'exposition au médicament— “The main exposures evaluated were first-trimester exposure to any antidepressants (medications with Anatomical Therapeutic Chemical Classification [ATC] codes beginning with N06A) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs; medications with ATC codes beginning with N06AB). Exposure was defined according to two sources of information: maternal self-reports (available for offspring born between 1996 and 2012) and dispensation records (available for both parents of offspring born between 2006 and 2012). Information about maternal self-reported medication use during the first trimester of pregnancy came from the Medical Birth Register . . . Information about medication use based on dispensation records came from the Prescribed Drug Register, which covers all medication dispensations and accompanying prescriptions written in Sweden since July 2005.”³⁴

RECORD-PE item 7.1.b

Spécifier les sources de données à partir desquelles les informations sur l'exposition aux médicaments des individus ont été obtenues.

Explication

Les auteurs doivent préciser la source des données et indiquer si les dossiers électroniques représentent des prescriptions émises à partir de dossiers de santé électroniques ou des ordonnances échangées. Les lecteurs doivent également savoir si une base de données contient des informations sur les ordonnances remboursées, les dispenses hors réseau, les médicaments délivrés directement par les prestataires de soins de santé (échantillons) ou l'utilisation de médicaments en vente libre, ainsi que l'exhaustivité de ces variables.

Exemple

Spécifier les sources de données pour l'identification de l'exposition au médicament— “In Denmark, the study population included users of OHAs [oral hypoglycaemic agents] identified in the Aarhus University Prescription Database (AUPD). The database’s catchment area covers the North and Central Regions of Denmark (hereafter referred to as ‘northern Denmark’), with a combined population in mid-2010 of 1.8 million persons, which is about one-third of the Danish population. AUPD captures reimbursed prescriptions redeemed in the regions’ outpatient pharmacies since 1998. In the UK, OHA users were identified from the General Practice Research Database (GPRD), currently also known as the Clinical Practice Research Datalink.”³⁵

RECORD-PE item 7.1.c

Décrire le ou les cadres temporels au cours desquelles une personne est considérée comme exposée au(x) médicament(s). La justification de la sélection d'un cadre temporel particulier devrait être fournie. Le degré de la troncature ou de la censure gauche potentielle doit être spécifiée.

Explication

1
2
3 Le temps d'exposition peut être, par exemple, le nombre de jours après le début d'une
4 première ordonnance (voir également la recommandation pour l'illustration pour l'item 4 de
5 RECORD-PE). Le nombre de jours peut être calculé à partir du nombre de comprimés prescrits,
6 du nombre de renouvellements enregistrés, ou du nombre de comprimés pris par jour pour
7 l'indication déclarée ou supposée. Souvent, pour les chercheurs utilisant des données de santé
8 collectées en routine, il peut ne pas y avoir d'accès aux données concernant les instructions pour
9 prendre le médicament. Les lecteurs devraient être en mesure de savoir si la durée a été
10 supposée, en se basant sur la prescription habituelle, ou a été directement établie à partir
11 d'instructions. Une description des variables spécifiques générées en association avec l'exposition
12 au médicament doit également être fournie. Celles-ci pourraient inclure des variables capturant
13 des informations liées aux informations sur la posologie ou le nombre total d'ordonnances
14 exécutées au cours d'une période définie. Les exemples incluent la durée, la dose cumulée et la
15 récence (c'est-à-dire l'utilisation actuelle, nouvelle, récente ou antérieure). Les auteurs doivent
16 spécifier si seuls les initiateurs, ou les initiateurs avec les utilisateurs courants sont inclus. Ils
17 doivent indiquer clairement s'ils ont inclus de nouveaux utilisateurs et de nouveaux utilisateurs
18 naïfs au traitement en définissant la période de sevrage requise avant de classer un patient en tant
19 que nouvel utilisateur (par exemple, un nouvel utilisateur, par opposition à un nouvel utilisateur
20 naïf au traitement, pourrait être un ré-initiateur). Les auteurs doivent détailler les hypothèses
21 relatives à la dose quotidienne prescrite (si non enregistrée), à la durée de la couverture de
22 prescription et à la durée des délais de grâce utilisés pour définir les caractéristiques telles que le
23 changement, l'interruption, la persistance et l'adhérence.³⁶

24
25 Pour tenir compte de la variation du comportement des recharges, les recharges
26 suffisamment rapprochées sont généralement considérées comme représentant une utilisation
27 continue. Un médicament est souvent considéré comme arrêté, en l'absence d'une nouvelle
28 recharge, si un intervalle de temps prédéterminé dépasse la date d'expiration supposée indiquée
29 dans une ordonnance donnée (sur la base du nombre estimé de jours prescrits). Ce problème
30 pourrait être important dans des systèmes tels que les dossiers médicaux électroniques, qui ont
31 des dates de codage variables. Les lecteurs voudront peut-être consulter les recommandations
32 récemment publiées sur la méthode de calcul de ces durées d'exposition et de rendre compte de
33 la méthodologie.³⁷ La définition de la période d'exposition peut également être utilisée pour
34 évaluer le résultat de l'interruption du traitement. Les enregistrements de prescription ou de
35 remboursement étant une mesure imparfaite de la consommation réelle de médicament, les
36 algorithmes et les hypothèses utilisés par les auteurs pour définir le temps d'exposition doivent
37 être indiqués. Les chercheurs peuvent examiner différentes définitions de la période d'exposition
38 dans des analyses de sensibilité, qui doivent être spécifiées dans le manuscrit ou dans des
39 annexes.

40 Dans les données de santé collectées en routine, les problèmes de troncature et de censure
41 à gauche ou à droite peuvent également affecter la définition des données sur l'exposition aux
42 médicaments et les résultats, et risquent d'entraîner des erreurs de classification et des biais
43 importants – si c'est conséquent, ces problèmes devraient être signalés dans les publications
44 utilisant des données de santé collectées en routine.³⁸ Par exemple, une troncature à droite peut
45 exister dans un système de dossiers de santé électroniques, car les patients passent d'une pratique
46 à l'autre ou au sein d'un système administratif s'ils ne sont plus éligibles à la couverture
47 d'assurance; les décisions concernant ces aspects doivent être clairement expliquées au lecteur.

48
49
50
51
52
53
54
55 *Exemples de définition du cadre temporel d'exposition*

1
2
3 Paterno et ses collaborateurs rapportent: “Exposure was defined as at least one filled
4 prescription for lithium during the first trimester (first 90 days after the date of the last menstrual
5 period). The primary reference group included women with no lithium or lamotrigine
6 dispensings during the 3 months before the start of pregnancy or during the first trimester. The
7 criterion of no dispensing during the 3 months before the start of pregnancy was imposed to
8 avoid misclassifying as unexposed women who still had medications from an earlier filling
9 available at the start of pregnancy.”³⁹

10
11 Larivée et ses collaborateurs rapportent: “As is true with most healthcare databases, data
12 are left truncated, resulting in the incomplete capture of medical history and previous use of
13 medications. This issue is particularly important in insurance databases, where no information is
14 available outside of the coverage period, and databases such as US Medicare, which only cover
15 patients aged 65 years or older. This truncation is partially mitigated in the CPRD [Clinical
16 Practice Research Datalink] by the transfer of patient records from one practice to another when
17 patients change practices, but such transfers are only feasible between practices that use the same
18 software and it is not possible to link patient records across practices.”⁴⁰

21 **RECORD-PE item 7.1.d**

22 Justifier comment les évènements sont attribués à l’exposition actuelle, antérieure, ou cumulée à
23 un médicament, ou à l’absence d’exposition
24

25 *Explication*

26
27 Dans les études pharmacoépidémiologiques, il est courant de comparer les taux d’effets
28 indésirables entre deux groupes de médicaments ou deux périodes ou plus. Le taux d’évènements
29 indésirables est défini comme le nombre d’évènements indésirables divisé par la durée totale du
30 risque pour une exposition donnée. Il est important de prendre en compte et de rendre compte de
31 manière transparente de la définition du temps de risque. Cette dernière dépend des propriétés
32 pharmacocinétiques du médicament, de la nature du critère d’intérêt, des facteurs liés au patient,
33 et de l’hypothèse plausible sur la période d’induction liant le médicament au critère d’évaluation.
34 Les résultats peuvent être attribués à l’exposition aux médicaments n’importe où dans le spectre,
35 de « actuellement exposé » à « jamais exposé », lorsqu’une variable d’exposition binaire est prise
36 en compte. Un autre modèle d’attribution du risque dans ce spectre est celui du « médicament
37 associé à un délai d’attente ». Dans ce modèle, un événement peut être attribué au traitement
38 pendant une période donnée allant au-delà de l’interruption du traitement, permettant ainsi au
39 médicament de continuer à avoir un effet résiduel dans la présentation tardive du résultat.
40 Différents modèles d’attribution des risques peuvent aboutir à des conclusions différentes basées
41 sur les mêmes données. Cette question a abouti à la mise en place de lignes directrices pour les
42 registres de rhumatologie en médecine biologique, suggérant que les groupes de recherche
43 utilisent des modèles d’attribution de risque similaires pour traiter la même question de
44 recherche, afin d’accroître la comparabilité des résultats.⁴¹ Lors de la définition du modèle
45 d’attribution de risque, les chercheurs peuvent également envisager la possibilité de biais
46 protopathique, par exemple, la prise d’un médicament destiné à traiter les premiers symptômes
47 du résultat non diagnostiqué.⁴² Si un biais protopathique est possible, les auteurs devraient le
48 décrire dans leur manuscrit.
49
50
51
52

53 *Exemple*

1
2
3 *Décrire comment les événements sont attribués à l'exposition à un médicament— [In the]*
4 “statistical analysis TB [tuberculosis] cases were attributed to anti-TNF [tumour necrosis factor]
5 therapy using two different modèles: “on drug” (if the patient was actively receiving that drug at
6 the time of diagnosis) and “most recent drug.”⁴³
7

8 9 **RECORD-PE item 7.1.e**

10 Lors de l'examen de la posologie du médicament et de l'attribution du risque, décrire comment
11 le traitement actuel, historique, ou la durée du traitement sont pris en compte.
12

13 *Explication*

14
15 Le traitement actuel ou historique pourrait affecter le risque d'événement indésirable. Par
16 conséquent, les chercheurs devraient examiner la manière dont l'exposition actuelle et passée aux
17 médicaments est prise en compte dans les analyses. La modélisation de l'utilisation actuelle, sous
18 forme de variable binaire ou de dose actuelle, suppose que l'utilisation antérieure n'a aucun effet
19 sur le résultat considéré. Une utilisation récente, telle que l'exposition au cours des 30 derniers
20 jours, permet de prendre en compte l'exposition historique, mais suppose qu'une exposition qui a
21 eu lieu depuis 29 jours était importante, mais non pas une exposition depuis 31 jours. Le choix
22 d'une fenêtre de risque appropriée varie en fonction de la question de recherche et du mécanisme
23 biologique par lequel l'exposition peut conduire au résultat. Par exemple, il est peu probable
24 qu'une exposition historique à un médicament influence une réaction d'hypersensibilité
25 aujourd'hui, alors qu'une exposition au médicament il y a des mois ou des années pourrait
26 contribuer au risque actuel de malignité. ⁴⁴ Des modèles complexes, tels que le modèle pondéré
27 d'exposition cumulative, permettent de modéliser de manière flexible l'exposition antérieure aux
28 médicaments, jusqu'au moment où le risque est évalué. ⁴⁵ Bien qu'aucun modèle ne soit parfait,
29 les chercheurs devraient examiner et indiquer comment l'exposition antérieure a été prise en
30 compte. Il convient également de décrire la méthode utilisée pour manipuler les personnes ayant
31 été exposées à plusieurs reprises aux médicaments d'intérêt au cours de la période de l'étude, et
32 les auteurs voudront faire état de leur approche en matière de confusion variable dans le temps.
33 Les auteurs peuvent également vouloir aborder directement la question de l'épuisement des
34 personnes susceptibles ou du biais des adhérents sains. ^{46 47}
35
36
37
38

39 *Exemples décrivant la manière dont les expositions actuelles et historiques sont prises en compte*

40 Movahedi et ses collègues rapportent: “Because of uncertainty about mechanisms linking
41 glucocorticoid (GC) exposure and diabetes mellitus (DM), we fitted 7 conventional modèles,
42 each using a different representation of time-varying GC exposure . . . Modèles 5 and 6 used
43 continuous time-varying measures of cumulative dose until a given time point, either in the last
44 year or since study entry, respectively. Modèle 7 categorized cumulative dose since cohort entry,
45 with cutoff points (based on quartiles) at 0, 960, 3,055, and 7,300 mg PED [prednisolone
46 equivalent dose].”⁴⁸
47

48 Larivée et ses collègues rapportent: “The aim of this study was to describe the challenge
49 of studying the risk of VTE [venous thromboembolism] among first-time users of drospirenone-
50 containing COCs [combined oral contraceptives] in a healthcare database and assess the risk
51 among first-time users and restarters . . . The first-time user cohort included all women aged 16-
52 45 years who received a first ever prescription of drospirenone- or levonorgestrel-containing
53 COCs between May 2002 and March 2015. The restarter cohort included those who were
54 restarting a COC after a period of non-use of ≥ 6 months.”⁴⁰
55
56
57
58
59
60

RECORD-PE item 7.1.f

L'utilisation de tout groupe de comparaison doit être définie et justifiée.

Explication

La confusion par indication a également été qualifiée de biais « intraitable » en épidémiologie⁴⁹, car le choix du traitement est guidé avant tout par le risque d'un résultat particulier; par conséquent, cet item a une pertinence particulière pour la pharmacoépidémiologie. Ce biais pourrait conduire à de fortes confusions, peut-être plus grandes que celles résultant d'associations dues à des causes communes sous-jacentes. De plus, le degré de confusion par indication est difficile à évaluer car il repose sur un pronostic estimé par un professionnel de la santé traitant un patient individuel.

Un choix approprié de traitement de comparaison est essentiel pour réduire le risque de confusion par indication ou par gravité (voir l'item 4.a de RECORD-PE). S'il n'y a pas de groupe de comparaison ou de cohorte, les auteurs devraient expliquer leur raisonnement. Une description claire de l'utilisation et de la justification des groupes de comparaison est nécessaire pour évaluer le risque de confusion par indication ou par gravité. Les comparateurs peuvent inclure des expositions alternatives aux médicaments pour la même indication, des cadres temporelles différentes pour les mêmes expositions aux médicaments, l'utilisation de comparateurs historiques, des périodes non exposées, ou des individus non exposés. En l'absence de randomisation, la confusion (par indication) mérite une attention particulière. Par conséquent, les chercheurs peuvent utiliser plus d'un groupe de comparaison et faire des déductions en fonction du changement potentiel de l'estimation de l'association suite à un meilleur contrôle de la confusion (par exemple, si un rapport de côtes basé sur un comparateur actif diffère avec ou sans ajustement des facteurs de confusion), et ces analyses doivent être rapportées dans le document publié. Des groupes de comparateurs actifs historiques peuvent être assemblés à partir de données de santé collectées en routine pour des études à un seul groupe ou lorsqu'un comparateur actif contemporain n'est pas disponible; chacune de ces approches doit être clairement signalée.

Exemples de prise en compte de médicaments de comparaison

Dans une étude examinant le lien entre l'utilisation d'antidépresseurs et l'issue de la grossesse / de la progéniture, Suján et ses collègues ont traité la confusion par indication en utilisant des expositions au cours de périodes de gestation non pertinentes: « To explore whether intrauterine exposure was specifically associated with outcomes over and above maternal depression treatment around the time of pregnancy, associations for maternal first-trimester antidepressant dispensations were compared with associations for dispensations before pregnancy, while adjusting for measured pregnancy covariates, maternal covariates, and paternal covariates . . . Additionally, the fit of modèles that included separate parameters for before-pregnancy dispensations and first trimester dispensations were compared with modèles that included 1 parameter for both dispensation windows. Paternal first trimester antidepressant dispensations were used as a negative control to further explore the role of familial confounding.»³⁴

Filion et ses collègues rapportent: “Our primary reference group was patients receiving treatment with combinations of oral antidiabetic drugs. With guidelines recommending that incretin-based drugs be used as second-line or third-line therapy, the use of this reference group

1
2
3 both reduced potential confounding by indication and provided a clinically relevant treatment
4 comparison.”⁵⁰
5

6 **RECORD-PE item 7.1.g**

7 Décrire l’approche utilisée pour gérer les personnes ayant plus d’une exposition pertinente au
8 médicament au cours de la période de l’étude
9

10 *Explication*

11 Dans une étude de cohorte comparant l’incidence d’un effet indésirable entre deux ou
12 plusieurs expositions à un médicament, il convient de décrire la méthode de traitement des
13 personnes prenant plusieurs médicaments au début de leur période d’exposition (ou médicament
14 1 initialement suivi du médicament 2) afin de permettre les lecteurs d’interpréter les résultats
15 (voir également les items 7.1.d et 7.1.e de RECORD-PE). Certaines études excluent les patients
16 qui, selon le dossier de prescription ou d’ordonnance, reçoivent plus d’un traitement à la fois au
17 moment de l’entrée dans la cohorte, car l’attribution du risque est difficile. La censure est utilisée
18 le plus souvent si plus d’un traitement est expérimenté au cours du suivi (voir ci-dessous).
19 Alternativement, l’exposition à plus d’un traitement (par exemple, en passant d’un traitement
20 ancien à un nouveau traitement) peut être gérée par une exposition variant dans le temps, le
21 temps de chaque patient étant segmenté, en fonction du registre de distribution, avec des
22 méthodes appropriées pour gérer la confusion liée temps (par exemple, modèles structurels
23 marginaux, estimation g). L’approche adoptée par les auteurs doit être signalée de manière
24 transparente, notamment en définissant des modèles d’attribution des risques et des périodes de
25 latence.
26
27
28
29
30

31 *Exemples de manipulation de plusieurs expositions à des médicaments*

32 Xue et ses collègues ont clairement indiqué dans une étude internationale de
33 pharmacovigilance portant sur des femmes atteintes d’ostéoporose post-ménopausique et traitées
34 avec denosumab: « because a large proportion of new Prolia users may have been previously
35 treated with a bisphosphonate, a new-user design which mitigates biases associated with previous
36 treatments, if adopted, will be based on a very small number of patients. Also, patients with
37 osteoporosis tend to switch treatments over time, so an open-cohort design combined with an ‘as
38 treated’ analysis was selected to account for time-varying medication exposure.”⁵¹
39

40 Wong et ses collègues rapportent: “Based on age within five years, sex, and calendar year
41 at use, we matched one clarithromycin user with one or two amoxicillin users. In both groups we
42 excluded patients who had been prescribed clarithromycin up to four years before the date of
43 first antibiotic prescription during the observation period. However, amoxicillin users could be
44 classified as using clarithromycin at a later date. The observation period commenced from the
45 date of the first antibiotic prescription (index date) and ended at the earliest occurrence of the
46 outcome, death, subsequent use of clarithromycin or amoxicillin, or end of study (31 December
47 2012).”⁵²
48
49
50

51 **Méthodes (sources de données)**

52 **Item RECORD-PE 8.a**

1
2
3 Décrire le système de santé et les mécanismes permettant de générer les dossiers d'exposition
4 aux médicaments. Préciser le cadre de soins dans lequel le ou les médicaments en question ont
5 été prescrits.
6
7

8 *Explication*

9 Le type de système de soins de santé, les caractéristiques des patients pour lesquels des
10 données sur les médicaments sont disponibles, et le montant du remboursement des médicaments
11 sur ordonnance peuvent affecter la probabilité d'utilisation d'un médicament et sur la probabilité
12 d'inclure l'information de l'utilisation d'un médicament dans l'étude données - par exemple, les
13 restrictions du formulaire pourraient empêcher l'utilisation de médicaments. Comprendre ce
14 contexte sera important pour interpréter la généralisabilité ou pour comprendre les limites de la
15 disponibilité des médicaments dans différents contextes. Par exemple, bien que le Canada
16 dispose d'un système de santé universel financé par le gouvernement, certaines provinces
17 remboursent tous les coûts des médicaments sur ordonnance, tandis que d'autres ne couvrent les
18 coûts des médicaments que dans certains groupes d'âge ou chez les personnes à faible revenu
19 recevant de l'aide sociale. Dans ce deuxième groupe de provinces, une assurance privée
20 supplémentaire pourrait être courante parmi les groupes non couverts et, par conséquent, les
21 enregistrements de médicaments pourraient être incomplets dans les données administratives sur
22 la santé des provinces. Cette information manquante pourrait entraîner une vérification partielle,
23 car les dossiers de prescription complets ne sont disponibles que pour certains patients. La
24 troncature gauche pourrait également créer un biais si la couverture d'assurance publique n'est
25 disponible que pour les patients plus âgés. Par conséquent, les caractéristiques du système de
26 santé et le contexte de la collecte de données sur les médicaments doivent être fournis.
27
28
29
30

31 *Exemples décrivant le système de santé dans lequel des médicaments ont été prescrits*

32 Larivée et ses collègues rapportent: "Restarters of COCs [drospirenone-containing
33 combined oral contraceptives] can also be misclassified as first-time users in UK databases as
34 oral contraceptives are commonly prescribed at family planning clinics (i.e., community
35 contraception clinics, genitourinary medicine clinics, sexual health clinics). In England,
36 approximately 7.9% of women aged under 16 attended a family planning clinic from 2009 to
37 2010 and 21.5% of women aged 16–19 years visited a family planning clinic from 2008
38 to 2009. The CPRD [Clinical Practice Research Datalink] only captures prescriptions issued by
39 the general practitioner, and the availability of oral contraceptives at family planning clinics
40 makes the identification of first-time users difficult. To attempt to overcome this issue, we
41 applied several exclusion criteria, such as the exclusion of all women with previous prescriptions
42 for hormonal contraception issued by the general practitioner and those with diagnostic codes
43 indicating previous use of hormonal contraception. In addition, we excluded all women with a
44 diagnostic or referral code indicating previous visits to a family planning clinic any time before
45 cohort entry."⁴⁰
46
47

48 Khan et ses collègues rapportent: "Using unique patient identifiers, stroke patients
49 identified in the registry were linked to the Ontario Drug Benefits Database, which contains
50 information on antihypertensive drug prescriptions, including the quantity and dates of drugs
51 dispensed as well as the number of days supplied from each prescription, for patients ≥ 65 years
52 of age. Residents may fill prescriptions at any outpatient pharmacy in Ontario with a maximum
53 copayment of \$6.11 (Canadian) for each prescription after a yearly \$100 (Canadian) deductible.
54 Low income seniors have a \$2 (Canadian) maximum copayment with no yearly deductible.
55
56
57
58
59
60

Using postal codes, patients in the registry are also linked to data from the 2006 Canada Census to determine median neighborhood income.”⁵³

Méthodes (biais)

Items RECORD-PE

Aucun élément spécifique aux directives RECORD-PE n'est nécessaire en plus des éléments RECORD et STROBE.

Explication

Les études biaisées sont caractérisées par une erreur systématique dans les associations observées, et les lecteurs doivent comprendre les approches adoptées pour gérer les biais afin de pouvoir juger si les résultats sont biaisés. Plusieurs études de pharmacoépidémiologie sont susceptibles de créer des biais, qui pourraient être plus marqués lorsque des données collectées systématiquement sont utilisées. Des articles récents décrivant l'utilisation de la triangulation pourraient être utiles dans les discussions sur les biais.⁵⁴ L'outil ROBINS-I (risk of bias in non-randomised studies of interventions) pourrait également aider à centrer les discussions sur les biais⁵⁵. Nous énumérons ci-dessous certaines sources potentielles de biais dans les études pharmacoépidémiologiques qui devraient être signalées.

Des approches conceptuelles ou analytiques peuvent résoudre les problèmes résultant des facteurs confondants dans les analyses pharmacoépidémiologiques⁵⁶. Parmi les modèles ou caractéristiques de modèle, on peut citer l'utilisation de séries de cas auto-contrôlées, de variables instrumentales, de modèle de discontinuité de régression et de comparateurs actifs. Des exemples d'approches analytiques incluent l'utilisation d'une analyse de régression multivariable ou de scores de propension, bien que ces approches ne garantissent pas l'absence de confusion. Le modèle d'étude ou l'approche analytique utilisée pour remédier à la confusion devrait être indiquée, et les auteurs devraient noter au cours de la discussion à quel point ces méthodes ont potentiellement abordé ou non le risque de confusion. Si plus d'une méthode était utilisée, les auteurs devraient indiquer clairement quelle était l'approche principale et quelles étaient les analyses de sensibilité.

- Par exemple, dans les études appliquant la méthodologie du score de propension pour traiter les confusions de base, la méthode d'estimation du score de propension doit être indiquée (par exemple, une régression logistique). Ces scores peuvent être utilisés pour ajuster la confusion de base par plusieurs méthodes : appariement de score de propension, stratification de score de propension, ajustement de covariable et pondération de probabilité inverse du traitement⁵⁷. Les approches spécifiques utilisées doivent être clairement décrites, ainsi que toute tentative visant à évaluer les similitudes des groupes traités et non traités résultants pour chaque variable de base.^{58 59} Si les chercheurs ont utilisé des approches de réduction, ils doivent discuter du nombre de participants exclus qui en résulte. En particulier, il a été signalé que des ajustements indirects dimensionnels élevés basés sur les méthodes de score de propension réduisaient la confusion résiduelle dans les études utilisant des données de demandes de remboursement. Si cette approche était utilisée, il conviendrait de la décrire⁶⁰. Les listes de facteurs de confusion potentiels identifiés de manière empirique doivent être consignées dans des annexes en ligne.³⁹ Si d'autres approches (telles que les variables instrumentales) étaient utilisées, elles

devraient être clairement décrites dans la publication avec des détails similaires à ceux décrits pour les scores de propension ⁶¹.

- Le type d'effet du traitement que l'étude non interventionnelle tente de mesurer est particulièrement pertinent lorsqu'on envisage une confusion dans les études sur le traitement de la toxicomanie. Les types incluent l'effet d'intention de traiter (effet comparatif de l'attribution de stratégies de traitement au départ, que les sujets de l'étude adhèrent ou non au traitement spécifique) et l'effet de traitement tel que traité (l'effet comparatif d'un médicament qui est effectivement utilisé). Dans les cas où des études d'observation basées sur des données recueillies en routine sont conçues pour imiter un essai hypothétique ou réel, les auteurs doivent clairement spécifier tout essai pertinent existant ou hypothétique simulé. Pour les études qui permettent aux individus de changer de traitement dans le cadre de l'analyse, il convient de prendre en compte le rôle des facteurs confondant potentiels variant dans le temps, ainsi que de détailler les méthodes statistiques complexes appliquées (telles que la pondération en probabilité inverse de modèles structurels marginaux). Par exemple, dans leur étude de l'effet de l'aspirine sur la mortalité cardiovasculaire ⁶², Cook et ses collègues incluent un graphique acyclique dirigé de la relation hypothétique entre la consommation d'aspirine, la mort cardiovasculaire et les événements cardiovasculaires intermédiaires, afin de montrer le rôle des événements cardiovasculaires non mortels des facteurs confondants potentiels dans le temps ou des étapes intermédiaires dans l'association entre l'utilisation d'aspirine et la mortalité cardiovasculaire.
- La confusion par l'état de santé (biais initiateur sain ou épuisement des sujets sensibles) peut être traitée dès la phase de conception en alignant le début de l'observation sur le début du traitement (la nouvelle conception du comparateur actif ; voir le point 4.a de RECORD-PE). Le raisonnement derrière la décision d'utiliser une telle caractéristique du modèle ainsi que la mesure dans laquelle le biais de sélection a été traité ou non devraient être discutés.
- Les informations et les biais de sélection dus à une mauvaise classification de l'exposition au médicament par les dossiers de prescription ou de remboursement peuvent être traités dans une analyse de sensibilité qui inclut différentes définitions d'exposition (par exemple, lorsque différents algorithmes sont utilisés pour définir la durée des épisodes de prescription⁶³). Une autre approche consiste à n'inclure que les personnes ayant plus d'une ordonnance ou à un rachat au cours d'une période donnée (par exemple, dans les six mois), car ces personnes n'ayant qu'une seule ordonnance ou un seul remboursement n'auraient peut-être jamais utilisé le traitement. L'utilisation de différentes périodes de sevrage pour définir de nouveaux épisodes de traitement pourrait également affecter l'interprétation des données. Chaque problème doit être clairement décrit et discuté dans les rapports d'études pharmacoépidémiologiques basés sur des données de santé recueillies en routine.

Méthodes (méthodes statistiques)

Item RECORD-PE 12.a

Décrire les méthodes utilisées pour évaluer si les hypothèses ont été confirmées.

Explication

En rapportant tous les types d'étude, les auteurs doivent déterminer si les hypothèses de l'étude sous-jacentes ont été confirmées. Un échec de confirmer ces hypothèses pourrait saper les méthodes utilisées. Déterminer si les méthodes utilisées étaient appropriées, compte tenu des données, est important pour que les lecteurs comprennent si l'analyse résultante nécessite un examen plus approfondi. Un exemple pharmacoépidémiologique est l'utilisation d'études autocontrôlées, dans lesquelles les participants agissent comme leurs propres contrôles et incluent le modèle croisé de cas et les études de séries de cas autocontrôlées⁶⁴. Lors de l'application de la méthode des séries de cas autocontrôlées, plusieurs hypothèses doivent être confirmées pour obtenir des estimations valides et non biaisées⁶⁵, par exemple, l'exposition à la drogue en question ne doit pas être influencée par un événement antérieur à un résultat.^{66 67} Les auteurs doivent spécifier clairement comment les hypothèses de modèles d'étude auto-contrôlés ou autres ont été évaluées. Des directives détaillées sur la conduite et le compte-rendu des séries de cas auto-contrôlés débordent le cadre de ces lignes directrices, mais sont actuellement en cours d'élaboration par l'initiative SCOPE (self controlled crossover observational pharmacoepidemiology)⁶⁸. Tous les rapports devraient expliquer toutes les hypothèses qui n'ont pas été évaluées ou confirmées. Les discussions devraient porter sur la possibilité d'un biais lié au temps (par exemple, un biais temporel immortel)⁶⁹, si ceux-ci risquent de poser problème.

Exemple d'évaluation des hypothèses de l'étude

Wilson et ses collègues rapportent: "We graphed the number of combined endpoint events in the days before and after vaccination. In the self-controlled case series modèle, the date of vaccination serves as the index date for exposure for each patient. Previous studies have identified that children are at increased risk for systemic reactions at different times from 5–14 days after vaccination . . . Because a priori we did not know with certainty the time period following vaccination for which there would be an increased risk of our combined endpoint, we modified the standard self-controlled case series approach by looking for an elevation in risk during each post-vaccination day up to day 17 . . . We then classified days 20–28 as unexposed, establishing a washout period in between the exposed and unexposed periods . . . When multiple events occurred to a given individual, the first occurrence of the composite outcome in the post-vaccination period was used (e.g., someone attending the ER [emergency department] who was then admitted would have one event counted in that period). The relative incidence rate of the composite endpoint during the exposed period compared with the unexposed period was analyzed using a fixed effects Poisson regression modèle. This modèle included a term for exposure period and a term for patient, thereby allowing each individual to serve as his or her own control and accounting for intra-individual correlation. An offset term was also included to account for the differing durations of the exposed and unexposed periods."⁷⁰

Item RECORD-PE 12.b

Decrire et justifier l'utilisation de plusieurs modèles, caractéristiques de modèles ou approches analytiques.

Explication

Comme indiqué par l'item 4.a de RECORD-PE, l'utilisation de plusieurs modèles ou caractéristiques de modèle dans le même rapport est une stratégie couramment utilisée dans les

1 études pharmacoépidémiologiques pour évaluer le potentiel de biais et de confusion résiduelle.
 2 Si les auteurs ont eu recours à plusieurs méthodes d'analyse, celles-ci doivent être clairement
 3 définies pour que le lecteur puisse évaluer les points forts et les limites. Les auteurs devraient
 4 également indiquer clairement comment ils ont abordé la reproductibilité dans différentes bases
 5 de données, y compris sur des questions telles que la variabilité dans le codage et entre les
 6 systèmes de santé. Si les auteurs ont utilisé un modèle de données commun ⁷¹ (voir le deuxième
 7 exemple ⁷² ci-dessous) pour analyser des données provenant de différentes sources de données,
 8 ils doivent le décrire et spécifier le modèle de données commun qu'ils ont utilisé. Si un
 9 regroupement des données entre les sources de données a été effectué, les approches utilisées
 10 doivent être décrites.
 11
 12
 13
 14
 15

16 *Exemples décrivant chaque modèle, caractéristique de modèle ou approche analytique*

17 Wong et ses collègues rapportent: "We used Poisson regression to estimate the rate ratios
 18 for clarithromycin users compared with amoxicillin users during current, recent, and past use . . .
 19 For the self-controlled case series analysis, we estimated incidence rate ratios using conditional
 20 Poisson regression, comparing the rate of events during risk windows with the rate during
 21 baseline periods . . . we also performed a post hoc case crossover analysis, which is not
 22 vulnerable to this limitation of the self controlled case series. The case crossover design is
 23 applied for studies investigating the association between transient drug use and outcome with
 24 abrupt time of onset. We estimated odds ratios using conditional logistic regression, comparing
 25 drug use before the event (current period) with that at other earlier control periods within
 26 patients."⁵²
 27

28 But et ses collègues rapportent: "The individual-level data from the five cohorts were
 29 standardised by each research partner locally using the common data modèle. We then conducted
 30 centralised analyses by uploading the unified data to a server at Statistics Denmark, where for
 31 each cohort we constructed the individual-level dataset to assess insulin exposure and other
 32 variables in exactly the same way. We employed a semi-aggregate level approach to combine the
 33 datasets, which were tabulated by cancer site as the number of cancer cases and person-years
 34 aggregated by categorical variables."⁷²
 35
 36
 37

38 **Méthodes (accès aux données et méthodes de traitement)**

39 **Items RECORD-PE**

40 Aucun élément spécifique aux directives RECORD-PE n'est nécessaire en plus des éléments
 41 RECORD.
 42
 43

44 *Explication*

45 Selon RECORD, « Les auteurs doivent fournir des informations sur les méthodes de
 46 traitement des données utilisées dans l'étude ». ¹ Ces informations sont particulièrement
 47 importantes pour les études pharmacoépidémiologiques, car la préparation des données sur
 48 l'exposition aux médicaments est complexe et reflète des hypothèses sérielles qui ne sont
 49 généralement pas divulguées. Par conséquent, le traitement des données s'étend sensiblement au-
 50 delà de la suppression des valeurs aberrantes. Lorsque les données nécessitent une préparation
 51 pour l'analyse (par exemple, la conversion de données de prescription brutes en épisodes de
 52 temps-personne exposés et non exposés), les auteurs doivent faire preuve de transparence quant
 53 aux étapes suivies pour le traitement des données. Ces étapes peuvent inclure des décisions sur le
 54 calcul des dates de début et de fin; et les hypothèses formulées lorsque les instructions relatives
 55
 56
 57
 58
 59
 60

1
2
3 aux instructions d'administration offrent une certaine flexibilité (par exemple, les prescriptions
4 au besoin), lorsque les prescriptions se chevauchent et lorsque des valeurs cliniquement
5 invraisemblables sont trouvées.
6

7 **Résultats**

8 **Items RECORD-PE**

9 Pour la section des résultats, aucun élément spécifique à RECORD-PE n'est nécessaire en plus
10 des recommandations antérieures de STROBE et de RECORD.
11
12

13 *Explication*

14 Les directives STROBE recommandent aux chercheurs de signaler le nombre de
15 personnes incluses à chaque étape de l'étude, y compris les motifs d'exclusion¹⁸. Les directives
16 RECORD soulignent également l'importance de la méthode de filtrage des résultats en fonction
17 de la qualité, de la disponibilité et du couplage des données.¹
18

19 L'utilisation d'un diagramme de flux pour illustrer le choix de la population étudiée est
20 encouragée à la fois par STROBE et par RECORD- notant que ce schéma est distinct du
21 diagramme de modèle de l'étude présenté dans l'item 4.b de RECORD-PE. Un niveau élevé de
22 transparence est tout aussi important dans les études pharmacoépidémiologiques dans lesquelles
23 des critères d'éligibilité supplémentaires sont souvent utilisés (par exemple, sur la base
24 d'indications d'utilisation, de périodes de sevrage et de périodes de latence), ce qui ajoute à la
25 complexité du processus de sélection. Les chercheurs doivent indiquer le nombre de participants
26 inclus à toutes les étapes de l'étude, y compris l'étape de l'analyse et les analyses effectuées pour
27 évaluer différents objectifs (par exemple, analyses de sous-groupes et de sensibilité).
28

29 Les études pharmacoépidémiologiques portant sur les événements ou réactions
30 indésirables liés aux médicaments doivent indiquer si et comment les chercheurs évaluent ou
31 valident le résultat au niveau de chaque cas (par exemple, en examinant les dossiers par un
32 spécialiste non averti de la ou des expositions à l'étude, afin de juger d'autres causes plus
33 probables de l'événement). Ce processus doit apparaître clairement dans le texte, un tableau ou
34 un organigramme décrivant combien d'événements ont été considérés comme étant causés par le
35 ou les médicaments à l'étude après l'examen du dossier. Il est également recommandé de
36 présenter le nombre de cas potentiels dépourvus de données suffisantes pour être classés comme
37 non-cas ou cas précis (et qui ont été attribué à un statut final tel que possible ou incertain). Dans
38 un article de Kaye et ses collègues sur le risque de lésions hépatiques associé à l'utilisation
39 d'antimicrobiens oraux, la figure 1 en fournit un bon exemple⁷³. Une délimitation claire du
40 processus de sélection facilite l'évaluation critique, l'applicabilité et la reproductibilité des
41 résultats de l'étude.
42

43 En ce qui concerne les résultats des analyses descriptives, STROBE recommande aux
44 auteurs de présenter des données détaillées sur la distribution des variables démographiques,
45 cliniques et sociales, y compris le nombre de participants pour lesquels des données sont
46 manquantes. Les données manquantes sont fréquemment rencontrées dans les études
47 pharmacoépidémiologiques basées sur des données collectées en routine. Dans les études
48 utilisant des données recueillies régulièrement, il est possible que nous ne sachions pas s'il existe
49 des informations non enregistrées ou non mesurées sur les diagnostics, les symptômes et la
50 gestion. Les études de cohorte doivent également fournir des mesures synthétiques du temps de
51 suivi. RECORD n'inclut pas d'éléments supplémentaires pour les études reposant sur des données
52 de routine. Cependant, en termes de variables cliniques, les études pharmaco-épidémiologiques
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 doivent indiquer la distribution des indications du médicament en question. Il est également
4 conseillé aux auteurs de résumer le temps passé sur l'exposition aux médicaments, y compris la
5 sensibilité des périodes « à risque » à différentes définitions de l'attribution des risques, le cas
6 échéant. En outre, dans le cas de variables qui changent avec le temps, de plus en plus utilisées
7 en pharmacoépidémiologie, les auteurs devraient envisager de déclarer le nombre et les
8 caractéristiques des personnes avec des données variant dans le temps.
9

10 RECORD-PE soutient les recommandations de STROBE concernant la présentation des
11 données sur les résultats, des principaux résultats et d'autres analyses.¹⁸ Ainsi, les chercheurs
12 doivent indiquer le nombre d'événements ou les mesures synthétiques des résultats (ou
13 expositions dans les études cas-témoins), des estimations non ajustées et ajustées et leurs
14 précisions, facteurs confondants corrigés, limites de la catégorie lorsque les variables continues
15 sont classées, mesures absolues du risque sur une période significative (le cas échéant) et autres
16 analyses effectuées (y compris des analyses de sous-groupes, d'interactions et de sensibilité). Les
17 auteurs doivent présenter les résultats déterminés en utilisant différentes approches, qui peuvent
18 inclure des méthodes conventionnelles et des approches plus complexes.
19

20 Si plusieurs approches ont été utilisées pour tenter de rendre compte de la confusion (par
21 exemple, l'appariement et l'ajustement), les résultats de toutes les méthodes doivent être
22 présentés et les différences discutées. Il est conseillé de présenter les résultats descriptifs
23 montrant la distribution des covariables (nombre et pourcentages) dans les groupes d'exposition
24 avant l'appariement du score de propension, ainsi que la distribution après l'appariement du score
25 de propension, le cas échéant. Les auteurs doivent indiquer explicitement si une analyse a été
26 pré-spécifiée ou post-hoc. Il est également conseillé aux chercheurs de rapporter en détail les
27 résultats des analyses utilisées pour explorer et traiter les données manquantes, qui sont
28 fréquemment rencontrées dans les études pharmaco-épidémiologiques basées sur des données
29 collectées en routine.
30
31
32
33

34 **Discussion (limitations)**

35 **RECORD-PE point 19.1.a**

36 Décrire dans quelle mesure la ou les bases de données choisies capturent de manière adéquate
37 l'exposition au médicament d'intérêt.
38
39

40 *Explication*

41 Les auteurs doivent indiquer si l'exposition au médicament en question peut être
42 déterminée par une autre source, si elle n'est pas entièrement consignée dans la base de données
43 utilisée pour l'étude. Certaines des explications décrites dans le point 8.a de RECORD-PE sont
44 également pertinentes ici. Une autre question est de savoir si une exposition intéressante à un
45 médicament aurait pu être obtenue en vente libre et si cette source d'utilisation est saisie par la
46 source de données.⁷⁴ Si ce n'est pas le cas, les auteurs voudront peut-être discuter de l'étendue
47 probable de la classification erronée. Un problème similaire est que, si les patients sont admis à
48 l'hôpital pendant de longues périodes et que la base de données ne prend pas en compte la
49 dispensation de traitements médicamenteux à l'hôpital, une classification erronée peut également
50 se produire.^{69 75} Les auteurs doivent également déterminer si la base de données contient
51 probablement des informations sur le diagnostic, les symptômes et la gestion, ainsi que sur les
52 implications pour les résultats de l'étude.
53
54
55
56
57
58
59
60

Exemples sur l'adéquation de la capture de l'exposition au médicament dans la base de données

Weinstein et ses collègues rapportent: "This analysis was restricted to prescription use of paracetamol and ibuprofen, and it is unknown whether these results would generalize to non-prescription exposures. There are several reasons for a GP [general practitioner] to prescribe these medications in the CPRD [Clinical Practice Research Datalink], including record keeping and giving the patient access to the medication at a lower cost because the patient qualifies for free filling of prescriptions. In addition, those using these medications chronically may need larger quantities than typically available over the counter. Thus, it is likely that, by relying on prescriptions, we skewed our study population toward elderly subjects with chronic conditions who may also be at the low end of the economic spectrum."⁷⁶

Suissa rapporte: "In our illustration, the naive approach that does not account for the immeasurable hospitalized time during the 30-day period prior to the index date estimated a significant 40 percent reduction in mortality associated with a prescription of inhaled corticosteroids during this period. However, there were 806 cases (deaths) that had been hospitalized during this same 30-day period and that were considered unexposed by this analysis since they did not receive a prescription. These cases had spent 16.2 out of the 30 days in the hospital, time during which they could not receive outpatient prescriptions, compared with 8.8 days for the corresponding 253 such controls. In fact, 190 of these 806 cases (24 percent) had spent the entire 30-day period in the hospital, compared with seven of the 253 controls (3 percent), and could not possibly have received any prescription at all."⁶⁹

Discussion (Interprétation)

RECORD-PE point 20.a

Discutez des possibilités de confusion par indication, contre-indication, gravité de la maladie ou biais de sélection (adhérent sain ou bloqueur malade [« sick stopper »]) comme explications alternatives des résultats de l'étude, le cas échéant.

Explication

Comme indiqué dans la section Méthodes, la confusion par indication est un problème majeur dans l'interprétation des résultats des études pharmacoépidémiologiques, au-delà des études sur les données collectées en routine en général. Particulièrement dans le cas des données d'assurance ou de facturation (telles que des données administratives de santé), l'identification des participants à l'étude, l'exposition aux médicaments, les facteurs confondants et les résultats sont basés sur des données codées. Peu ou pas d'informations sont généralement disponibles pour décrire l'indication du traitement médicamenteux, les préférences personnelles et les valeurs du patient et du prescripteur, les éventuelles contre-indications d'utilisation ou la gravité de la maladie, facteurs qui pourraient confondre le lien qui existe entre le médicament et le résultat souhaité. Même dans les données cliniques (telles que les données des dossiers de santé électroniques), l'indication ou la contre-indication de médicaments peut ne pas être enregistrée ou peut être contenue dans des champs de texte libre et inaccessible aux investigateurs utilisant ces données pour la recherche pharmacoépidémiologique. Des variables de confusion importantes pourraient donc ne pas être disponibles pour les chercheurs ou les lecteurs du rapport de recherche. Par conséquent, les auteurs doivent signaler, dans la mesure de leurs possibilités, ces confusions potentielles dans les données sur la santé collectées en routine et la manière dont elles ont été gérées.

1
2
3 Nous recommandons l'inclusion d'un énoncé clair dans les conclusions (ou autre section
4 de discussion) pour expliquer si les résultats pourraient être expliqués par confusion. Une telle
5 déclaration contribuerait à réduire les prises de décision erronées et à accroître la fiabilité de la
6 preuve et son interprétation. Cette déclaration pourrait faire état de toute analyse post-hoc
7 destinée à évaluer la consistance du résultat et des explications alternatives, par exemple, pour
8 évaluer si les patients de différents groupes d'exposition étaient susceptibles d'avoir été prescrits
9 les médicaments pour des conditions similaires. Si le transfert d'une personne vers une autre
10 pratique ou base de données d'assurances ne peut pas être suivi, les auteurs doivent indiquer
11 clairement si le temps de présence de cette personne est unique (c'est-à-dire pris en compte à
12 compter de la nouvelle date d'enregistrement) et discuter de l'effet des expositions ou
13 événements passés manquants sur les résultats de l'étude. Un histogramme des personnes qui
14 partent pour des raisons autres que le décès par année d'âge pourrait également être utile, ainsi
15 que la répartition par âge des personnes entrant dans la population.

16
17 En outre, conformément à l'item 12.1.b de RECORD-PE, les auteurs doivent inclure une
18 prise en compte explicite des résultats d'approches différentes quand ils ont utilisé plusieurs
19 modèles, caractéristiques de modèle ou approches analytiques. Ces informations sont
20 particulièrement pertinentes si de tels efforts donnent des résultats incohérents et qu'il est donc
21 nécessaire de fournir des conseils pour l'interprétation de ces résultats.
22
23
24

25 *Exemples d'explication alternative des résultats*

26 Sujan et ses collègues rapportent: "The findings from the present study should be
27 considered in light of several limitations. First, and most important, observational designs such
28 as these cannot fully rule out all sources of confounding. In particular, like other register-based
29 approaches, this study could not comprehensively assess maternal depression or its severity, nor
30 could it compare different antidepressant treatment regimens. Thus, associations could have been
31 influenced by confounding by antidepressant indication . . . the study used multiple designs to
32 address this limitation, each of which could help rule out some but not all sources of
33 confounding, to provide complementary evidence. For example, sibling comparisons ruled out
34 all stable confounders (e.g., chronic maternal depression), but that design may not have been able
35 to account for confounding from maternal depression that varied across pregnancies. Thus, the
36 within- family associations with preterm birth may plausibly be driven by unmeasured time-
37 varying maternal depression rather than by antidepressant use."³⁴

38
39 Filion et ses collègues rapportent: "Our study was designed to examine the impact of
40 drug formulary restrictions on the validity of pharmacoepidemiologic studies using the example
41 of fluticasone/salmeterol combination therapy. We found that the implementation of these
42 restrictions had a profound effect on drug utilization, with the policy resulting in an important
43 decrease in the rates of prescription and of new use of fluticasone/ salmeterol. These prescription
44 changes resulted in channeling and confounding by indication, with new users of
45 fluticasone/salmeterol having a significantly higher crude rate of hospitalization for respiratory
46 causes during the restricted period (crude HR [hazard ratio] = 1.41, 95%CI [confidence interval]
47 = 1.32, 1.51) because of the presence of more severe underlying respiratory disease. Adjustment
48 for potential confounders attenuated and reversed the association, with new users during the
49 restricted period having a significantly lower rate of hospitalization for respiratory causes
50 compared with those during the liberal period (fully adjusted HR = 0.78, 95%CI = 0.73, 0.83).
51 These results suggest that drug formulary restrictions can result in substantial and unexpected
52 confounding by indication that threatens the validity of study results. These results also suggest
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 that adjusting for patient demographic and clinical characteristics is insufficient to account for
4 channeling because of formulary restrictions. Consequently, such restrictions must be considered
5 in the design and analysis of pharmacoepidemiologic studies.”⁷⁷

6
7 Schneeweiss et ses collègues rapportent: “Aprotinin rather than aminocaproic acid was
8 used in sicker patients, and the modest reduction in the relative mortality estimates after the
9 control of confounding by covariates is consistent with the hypothesis of confounding on the
10 basis of indication. Multivariate analyses resulted in weaker associations between aprotinin and
11 death than those reported in unadjusted analyses (unadjusted relative risk, 1.83; adjusted relative
12 risk, 1.64). Matching according to propensity score permitted us to control for an additional 10
13 covariates in a highly selected cohort, which further reduced the relative-risk estimate.

14
15 “Our analyses were adjusted for some, but not all, covariates typically included in risk-
16 prediction scores for patients undergoing CABG [coronary artery bypass grafting]. However, we
17 adjusted for many covariates not typically included, and controlling for proxies of confounders
18 results in control of the confounders themselves if the proxies capture the relations with the true
19 confounding variable, exposure, and outcomes. Our joint adjustment for 41 characteristics before
20 CABG was performed resulted in the prediction of in-hospital death that is as good as that from
21 widely accepted clinical risk-prediction modèles for patients undergoing CABG. Prediction was
22 almost identical for patients receiving aprotinin and for those receiving aminocaproic acid.”⁷⁸

23 24 25 **Discussion de la liste de contrôle de RECORD-PE**

26 Le rapport complet et précis de la recherche est une exigence éthique entérinée par les
27 principales déclarations et recommandations internationales.^{79 80} Les lignes directrices RECORD-
28 PE ont été élaborées pour répondre à un besoin identifié et sont conçues pour améliorer le
29 compte rendu des études pharmacoépidémiologiques entreprises à l'aide de données collectées en
30 routine. Elles sont une extension des déclarations STROBE et RECORD et doivent être utilisées
31 en conjonction avec les directives existantes.^{1 18 81} RECORD-PE représente une norme minimale
32 en matière de rapport et complète un ensemble récent d'éléments méthodologiques et
33 d'établissement de rapports complets créés dans le but de faire de la recherche pharmaco-
34 épidémiologique plus reproductible.²² Un meilleur établissement de rapports est une condition
35 préalable à la réplication, mais la réplication nécessite beaucoup plus de détails. Cependant,
36 RECORD-PE guide également les auteurs sur la transparence des rapports et aide les lecteurs à
37 comprendre les points forts et les limites potentielles du travail. Par conséquent, RECORD-PE
38 représente une norme minimale pour l'établissement des rapports sur les études
39 pharmacoépidémiologiques réalisées à l'aide de données sanitaires collectées en routine.

40 41 42 43 **Limites**

44 Nous avons largement consulté les responsables de la rédaction de ces directives,
45 notamment des experts internationaux en pharmacoépidémiologie, en journalisme, des rédacteurs
46 en chef et des décideurs. Malgré une large consultation, nous avons peut-être oublié certains
47 points essentiels. En outre, les membres de notre comité de travail sur l'élaboration de lignes
48 directrices venaient principalement d'Europe occidentale et d'Amérique du Nord.

49 La pharmacoépidémiologie est un domaine en évolution rapide, caractérisée par de
50 nouveaux développements méthodologiques fréquents, reflétant la croissance des mégadonnées,
51 la mise au point de systèmes de données intégrés ou distribués et les approches novatrices mises
52 au point pour réduire les biais associés à l'utilisation de données non randomisées pour évaluer
53 les effets des médicaments. La multiplication des approches collaboratives au-delà des limites
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 géographiques et des sources de données traditionnelles ouvre la voie à de nouvelles découvertes
4 au bénéfice du patient en pharmacovigilance et en pharmacoépidémiologie afin de résoudre des
5 problèmes tels que la taille insuffisante des échantillons pour détecter des signaux de sécurité
6 moins fréquents. Nous avons brièvement décrit quelques développements récents dans cet
7 article, par exemple l'utilisation de modèles de données communs. Nous reconnaissons que ces
8 directives devront être mises à jour pour englober les nouveaux développements.

9
10 Les lignes directrices de RECORD-PE sont une extension des lignes directrices de STROBE
11 pour la recherche non interventionnelle. Ces lignes directrices sont donc principalement axées
12 sur la recherche non interventionnelle en pharmacoépidémiologie. Il existe de nombreuses
13 discussions dans la littérature sur la question de savoir si les termes « études observationnelles »
14 devrait être utilisés par opposition aux termes « études non interventionnelles », car toutes les
15 études impliquent une observation. Pour RECORD-PE, nous avons continué à utiliser le terme «
16 observationnel » dans le titre, car RECORD-PE est une extension de RECORD, qui est elle-
17 même une extension du guide STROBE.^{1 18} Nous avons brièvement mentionné l'utilisation
18 d'essais pragmatiques utilisant des données de santé collectées en routine dans les directives
19 RECORD-PE; cependant, l'utilisation croissante d'essais contrôlés randomisés pragmatiques (et
20 en particulier le développement d'essais basés sur des registres dans des cohortes^{82 83}) nécessitera
21 probablement une extension des recommandations actuellement disponibles avec RECORD et
22 CONSORT comme documents d'orientation.
23
24
25

26 **Conclusions de la liste de contrôle de RECORD-PE**

27
28 La déclaration de RECORD-PE vise à étendre les lignes directrices existantes de
29 STROBE et de RECORD en fournissant des directives pour la déclaration d'études
30 pharmacoépidémiologiques à l'aide de données recueillies en routine. Son objectif est de
31 permettre aux lecteurs de comprendre ce qui était prévu, ce qui a été fait et ce qui a été trouvé
32 dans la recherche. Ces informations sont essentielles pour que les utilisateurs de la recherche
33 interprètent de manière optimale les résultats, notamment leurs points forts et leurs limites.
34 L'établissement médiocre des rapports de recherche entrave l'utilisation des résultats de la
35 recherche et constitue une composante importante des déchets de la recherche⁸⁴. Nous
36 prévoyons qu'avec l'utilisation croissante des lignes directrices de RECORD-PE par les
37 chercheurs, l'approbation des rédacteurs en chef des journaux, le compte rendu des recherches
38 pharmacoépidémiologiques entreprises à l'aide de données de santé collectées en routine va
39 s'améliorer. L'amélioration de la transparence et de la précision profitera au milieu de la
40 recherche et améliorera en bout de ligne les soins aux patients.
41
42
43

44 **Contributeurs** : SML et EIB ont conçu l'étude, ont effectué l'analyse statistique, ont eu un accès complet à toutes
45 les données de l'étude, assument la responsabilité de l'intégrité des données et de l'exactitude de l'analyse, et sont
46 garants. Tous les auteurs ont acquis des données, analysé et interprété des données, rédigé le manuscrit et révisé le
47 manuscrit de manière critique pour y intégrer un contenu intellectuel important. L'auteur correspondant atteste que
48 tous les auteurs de la liste répondent aux critères d'auteur et qu'aucun d'autre répondant aux critères n'a été omis.
49
50

51 **Financement**: Nous remercions chaleureusement le financement de la Société internationale de
52 pharmacoépidémiologie (International Society for Pharmacoepidemiology) ainsi que les
53 commentaires reçus de ses membres. SML est soutenu par une bourse Wellcome Senior Clinical
54 en sciences (205039 / Z / 16 / Z); EIB est soutenue par une bourse de nouveau chercheur des
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Instituts de recherche en santé du Canada, de l'Association canadienne de gastroentérologie et de Crohn et Colite Canada; EIB bénéficie également du soutien du programme d'amélioration de carrière du Programme canadien de cliniciens chercheurs en santé de l'enfant; KBF bénéficie d'un soutien salarial du Fonds de recherche du Québec — Santé (FRQS); HTS est soutenu par le Programme for Clinical Research Infrastructure.



**Liste de contrôle RECORD pour pharmaco-épidémiologie (RECORD-PE), étendue des déclarations STROBE et RECORD, ¹
¹⁸ des éléments qui devraient être inclus pour rendre compte des études non-interventionnelles pharmaco-épidémiologiques
utilisant des données de santé collectées de manière routinière.**

Numéro d'item	STROBE items	RECORD items	RECORD-PE items	Numéro de page
Titre et résumé				
1	(a) Indiquer dans le titre ou le résumé le type 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 utilisé doit être spécifié dans le titre ou le résumé. Le nom des bases de données utilisées doit être inclus, si possible. 1.2: le cas échéant, la région géographique et le cadre temporel dans lesquels l'étude a eu lieu devraient être indiqués dans le titre ou le résumé. 1.3: Si un lien entre les bases de données a été effectué pour l'étude, cela devrait être clairement indiqué 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 spécifiques, y compris toutes les hypothèses préétablies	
Méthodes				
Conception de l'étude				
4	Présenter les éléments clés du type d'étude au début du document	..	4.a: Inclure les détails du plan d'étude spécifique	

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

(et ses caractéristiques)
et signaler l'utilisation
de plusieurs modèles, le
cas échéant.
4.b: L'utilisation des
diagrammes est
recommandée pour
illustrer les aspects
principaux des modèles
d'études, y compris
l'exposition, le sevrage,
les périodes de latence et
d'observation, ainsi que
les définitions de
covariables, selon le cas.

Confidential

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
Participants			
6	(a) <i>Étude de cohorte</i> -Donner les critères d'admissibilité ainsi que les sources et les méthodes de sélection des participants. Décrire les méthodes de suivi <i>Étude cas-témoins</i> -Donner les critères d'admissibilité, ainsi que les sources et les méthodes de détermination des cas et de	6.1: Les méthodes d'étude de la population (telles que les codes ou les algorithmes utilisés pour identifier les sujets) 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	6.1.a : Décrire les critères d'entrée dans l'étude et leur ordre d'application pour identifier la population étudiée. Spécifiez si seuls les utilisateurs manifestant des indications spécifiques ont été inclus et si les patients ont été autorisés à

1			
2			
3			
4	contrôle. Donner la justification	pour sélectionner la population	entrer une fois dans la
5	du choix des cas et des contrôles	devrait être référencée. Si la	population étudiée ou si
6	<i>Étude transversale</i> - Donner les	validation a été effectuée pour cette	plusieurs entrées ont été
7	critères d'admissibilité, ainsi que	étude et n'a pas été publiée ailleurs,	autorisées. Consulter le
8	les sources et les méthodes de	des méthodes détaillées et des	document explicatif pour
9	sélection des participants	résultats devraient être fournis.	des conseils sur les modèles
10	(b) <i>Étude de cohorte</i> - Pour les	6.3 : Si l'étude impliquait le couplage	assortis.
11	études appariées, indiquer les	de bases de données, il faut	
12	critères d'appariement et le	envisager l'utilisation d'un	
13	nombre de sujets exposés et non	diagramme de flux ou d'une autre	
14	exposés	représentation graphique pour	
15	<i>Étude cas-témoins</i> - Pour les	démontrer le processus de couplage	
16	études appariées, donner des	de données, y compris le nombre	
17	critères de correspondance et le	d'individus avec des données liées à	
18	nombre de contrôles par cas	chaque étape.	
19			
20			
21	Variables		
22	7	7.1: Une liste complète des codes et	7.1.a: Décrire comment la
23	Définir clairement tous les	des algorithmes utilisés pour classer	définition de l'exposition au
24	résultats, les expositions, les	les expositions, les résultats, les	médicament a été
25	prédicteurs, les facteurs	prédicteurs, les facteurs confondants	développée.
26	confondants potentiels et les	potentiels et les facteurs d'influence	7.1.b: Spécifier les sources
27	facteurs d'influence. Donner des	devrait être fournie. Si ceux-ci ne	de données à partir
28	critères de diagnostic, le cas	peuvent pas être signalés, une	desquelles les informations
29	échéant.	explication devrait être fournie.	sur l'exposition aux
30			médicaments des individus
31			ont été obtenues.
32			7.1.c : Décrire le ou les
33			cadres temporels au cours
34			desquelles une personne est
35			considérée comme exposée
36			au(x) médicament(s). La
37			justification de la sélection
38			d'un cadre temporel
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

particulier devrait être
fournie. Le degré de la
troncature ou de la censure
gauche potentielle doit être
spécifiée

7.1.d: Justifier comment les
événements sont attribués à
l'exposition actuelle,
antérieure, ou cumulée à un
médicament, ou à l'absence
d'exposition

7.1.e: Lors de l'examen de
la posologie du médicament
et de l'attribution du risque,
décrire comment le
traitement actuel, historique,
ou la durée du traitement
sont pris en compte.

7.1.f: L'utilisation de tout
groupe de comparaison doit
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, donnez les sources de données et les détails des méthodes d'évaluation (mesure).	..	8.a : Décrire le système de santé et les mécanismes permettant de générer les dossiers d'exposition aux médicaments. Préciser le
---	---	----	--

	Décrire la comparabilité des méthodes d'évaluation s'il y a plus d'un groupe		cadre de soins dans lequel le ou les médicaments en question ont été prescrits.
7	Biais		
8	9	Décrivez les efforts déployés pour traiter les sources potentielles de biais	..
11	Taille de l'échantillon dans l'étude		
13	10	Décrire comment la taille de l'échantillon dans l'étude a été déterminée	..
16	Variables quantitatives		
17	11	Expliquer comment les variables quantitatives ont été traitées dans les analyses. Décrire, s'il y a lieu, quels groupements ont été choisis et pourquoi	..
23	Méthodes statistiques		
24	12	(a) Décrire toutes les méthodes statistiques, y compris celles utilisées pour contrôler les facteurs confondants (b) Décrire toutes les méthodes utilisées pour examiner les sous-groupes et les interactions (c) Expliquer comment les données manquantes ont été traitées (d) <i>Étude de cohorte</i> – Le cas échéant, expliquer comment la perte de suivi a été abordée <i>Étude cas-témoin</i> – Le cas échéant, expliquer comment	12.1.a: Décrire les méthodes utilisées pour évaluer si les hypothèses ont été confirmées. 12.1.b: Décrire et justifier l'utilisation de plusieurs modèles, caractéristiques de modèles ou approches analytiques.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

l'appariement des cas et des témoins a été réalisé
Étude transversale –Le cas échéant, décrire les méthodes d'analyse tenant compte de la stratégie d'échantillonnage
(e) Décrire toutes les analyses de sensibilité

Accès aux données et méthodes de traitement

12 .. 12.1: Les auteurs doivent décrire à quel degré les chercheurs ont eu accès à la base de données utilisée pour créer la population étudiée. 12.2: Les auteurs 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 au niveau de la personne, au niveau de l'établissement ou 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

13 (a) Indiquer le nombre d'individus à chaque étape de l'étude (par exemple, les nombres potentiellement admissibles, examinés pour l'admissibilité, 13.1: Décrire en détail la sélection des personnes incluses dans l'étude (c'est-à-dire la sélection de la population étudiée), y compris le filtrage basé sur la qualité des

1			
2			
3			
4		confirmés admissibles, inclus	données, la disponibilité des données
5		dans l'étude, complétant le suivi	et le couplage. La sélection des
6		et analysés)	personnes incluses peut être décrite
7		(b) indiquer les raisons de la non-	dans le texte et / ou au moyen d'un
8		participation à chaque étape.	diagramme de flux
9		(c) Envisager l'utilisation d'un	
10		diagramme de flux	
11	Données descriptives		
12	14	(a) Indiquer les caractéristiques
13		des participants à l'étude (par	
14		exemple, démographiques,	
15		cliniques, sociales) et les	
16		informations sur les expositions	
17		et les facteurs confondants	
18		potentiels	
19		(b) Indiquer le nombre de	
20		participants avec des données	
21		manquantes pour chaque variable	
22		d'intérêt	
23		(c) <i>Étude de cohorte</i> - Résumer le	
24		temps de suivi (par exemple, la	
25		moyenne et le temps total)	
26			
27			
28			
29	Données de résultats		
30	15	<i>Étude de cohorte</i> - Rapporter le
31		nombre d'évènements ou les	
32		indicateurs mesurés au fil du	
33		temps	
34		<i>Étude cas-témoin</i> – Rapporter le	
35		nombre de sujets dans chaque	
36		catégorie d'exposition, ou les	
37		indicateurs du niveau	
38		d'exposition mesurés	
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

Études transversales - Rapporter 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 (par exemple, intervalle de confiance de 95%). Indiquer clairement 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 Indiquer 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. Discuter de la tendance et de l'ampleur de tout biais potentiel	19.1: Discuter des implications de l'utilisation de données qui n'ont pas été créées ou collectées pour répondre aux questions de recherche spécifiques. Inclure une discussion sur les biais de classification erronée, les facteurs confondants non mesurés, les 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.	19.1.a: Décrire dans quelle mesure la ou les bases de données choisies capturent de manière adéquate l'exposition au médicament d'intérêt.
----	--	--	--

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 tout autre élément pertinent	..	20.a Discuter des possibilités de confusion par indication, contre-indication, gravité de la maladie ou biais de sélection (adhérent sain ou bloqueur malade) comme explications alternatives 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 fondée le présent article
----	--	----	----

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

Accessibilité du protocole, des données brutes et du code de programmation		
22	..	22.1: Les auteurs 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.

RECORD=REporting of studies Conducted using Observational Routinely collected Data; RECORD-PE=RECORD for Pharmacoepidemiological research; STROBE=STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology.

Cette liste peut être téléchargée en tant que document séparé dans l'annexe web; les numéros de page peuvent être ajoutés électroniquement au document PDF.

Confidential

Références

- <jrn>1 Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al; RECORD Working Committee. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med* 2015;12:e1001885. [PubMed](#) [doi:10.1371/journal.pmed.1001885](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001885)</jrn>
- <bok>2 Spasoff R. *Epidemiologic methods for health policy*. Oxford University Press, 1999.</bok>
- <jrn>3 Mor A, Petersen I, Sørensen HT, Thomsen RW. Metformin and other glucose-lowering drug initiation and rates of community-based antibiotic use and hospital-treated infections in patients with type 2 diabetes: a Danish nationwide population-based cohort study. *BMJ Open* 2016;6:e011523. [PubMed](#) [doi:10.1136/bmjopen-2016-011523](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011523)</jrn>
- <jrn>4 Nørgaard M, Johnsen SP. How can the research potential of the clinical quality databases be maximized? The Danish experience. *J Intern Med* 2016;279:132-40. [PubMed](#) [doi:10.1111/joim.12437](https://doi.org/10.1111/joim.12437)</jrn>
- <jrn>5 Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP. Current use of routinely collected health data to complement randomized controlled trials: a meta-epidemiological survey. *CMAJ Open* 2016;4:E132-40. [PubMed](#) [doi:10.9778/cmajo.20150036](https://doi.org/10.9778/cmajo.20150036)</jrn>
- <jrn>6 Moher D, Glasziou P, Chalmers I, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research: who's listening?. *Lancet* 2016;387:1573-86. [PubMed](#) [doi:10.1016/S0140-6736\(15\)00307-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00307-4)</jrn>
- <bok>7 Canadian Institutes of Health Research. *Canada's strategy for patient-oriented research. Improving health outcomes through evidence-informed care*. Canadian Institutes of Health Research, 2011.</bok>
- <jrn>8 Hoffman S, Podgurski A. The use and misuse of biomedical data: is bigger really better? *Am J Law Med* 2013;39:497-538. [PubMed](#) [doi:10.1177/009885881303900401](https://doi.org/10.1177/009885881303900401) </jrn>
- <jrn>9 Cohen IG, Amarasingham R, Shah A, Xie B, Lo B. The legal and ethical concerns that arise from using complex predictive analytics in health care. *Health Aff (Millwood)* 2014;33:1139-47. [PubMed](#) [doi:10.1377/hlthaff.2014.0048](https://doi.org/10.1377/hlthaff.2014.0048)</jrn>
- <jrn>10 Benchimol EI, Manuel DG, To T, Griffiths AM, Rabeneck L, Guttman A. Development and use of reporting guidelines for assessing the quality of validation studies of health administrative data. *J Clin Epidemiol* 2011;64:821-9. [PubMed](#) [doi:10.1016/j.jclinepi.2010.10.006](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.10.006)</jrn>
- <jrn>11 Hemkens LG, Benchimol EI, Langan SM, et al. The reporting of studies using routinely collected health data was often insufficient. *J Clin Epidemiol* 2016;79:104-11. [PubMed](#) [doi:10.1016/j.jclinepi.2016.06.005](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.06.005)</jrn>
- <jrn>12 Wang SV, Verpillat P, Rassen JA, Patrick A, Garry EM, Bartels DB. Transparency and reproducibility of observational cohort studies using large healthcare databases. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:325-32. [PubMed](#) [doi:10.1002/cpt.329](https://doi.org/10.1002/cpt.329)</jrn>
- <jrn>13 Altman DG, Simera I, Hoey J, Moher D, Schulz K. EQUATOR: reporting guidelines for health research. *Lancet* 2008;371:1149-50. [PubMed](#) [doi:10.1016/S0140-6736\(08\)60505-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60505-X)</jrn>

- 1
2
3 <jrn>14 Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and
4 elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*
5 2010;340:c869. [PubMed doi:10.1136/bmj.c869](#) </jrn>
6
7 <jrn>15 Plint AC, Moher D, Morrison A, et al. Does the CONSORT checklist improve the
8 quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust*
9 2006;185:263-7. [PubMed](#) </jrn>
10
11 <eref>16 Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR)
12 Network Library 2015. [www.equator-network.org/library/](#). Accessed March 7 2015. </eref>
13
14 <jrn>17 Nicholls SG, Quach P, von Elm E, et al. The REporting of Studies Conducted
15 Using Observational Routinely-Collected Health Data (RECORD) Statement: methods for
16 arriving at consensus and developing reporting guidelines. *PLoS One* 2015;10:e0125620.
17 [PubMed doi:10.1371/journal.pone.0125620](#) </jrn>
18
19 <jrn>18 von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP;
20 STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
21 (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology* 2007;18:800-
22 4. [PubMed doi:10.1097/EDE.0b013e3181577654](#) </jrn>
23
24 <bok>19 Strom B. *Pharmacoepidemiology*. 1. What is pharmacoepidemiology? Wiley,
25 2005: 3-16. </bok>
26
27 <jrn>20 Dreyer NA, Schneeweiss S, McNeil BJ, et al; GRACE Initiative. GRACE
28 principles: recognizing high-quality observational studies of comparative effectiveness. *Am J*
29 *Manag Care* 2010;16:467-71. [PubMed](#) </jrn>
30
31 <eref>21 European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
32 (ENCePP). Guide on methodological standards in pharmacoepidemiology. 2011.
33 [www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml](#). </eref>
34
35 <jrn>22 Wang SV, Schneeweiss S, Berger ML, et al; joint ISPE-ISPOR Special Task
36 Force on Real World Evidence in Health Care Decision Making. Reporting to improve
37 reproducibility and facilitate validity assessment for healthcare database studies V1.0.
38 *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:1018-32. [PubMed doi:10.1002/pds.4295](#) </jrn>
39
40 <jrn>23 Hernán MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a
41 randomized trial is not available. *Am J Epidemiol* 2016;183:758-64. [PubMed](#)
42 [doi:10.1093/aje/kwv254](#) </jrn>
43
44 <jrn>24 Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of
45 bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919. [PubMed](#)
46 [doi:10.1136/bmj.i4919](#) </jrn>
47
48 <jrn>25 Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of
49 Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*
50 2007;4:e297 [doi:10.1371/journal.pmed.0040297](#). </jrn>
51
52 <jrn>26 Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, bleeding, and mortality
53 risks in elderly Medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular
54 atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016;176:1662-71. [PubMed](#)
55 [doi:10.1001/jamainternmed.2016.5954](#) </jrn>
56
57 <jrn>27 Kinlaw AC, Stürmer T, Lund JL, et al. Trends in antibiotic use by birth season
58 and birth year. *Pediatrics* 2017;140:e20170441. [PubMed doi:10.1542/peds.2017-0441](#) </jrn>
59
60

- 1
2
3 <jrn>28 Nyeland ME, Laursen MV, Callréus T. Evaluating the effectiveness of risk
4 minimisation measures: the application of a conceptual framework to Danish real-world
5 dabigatran data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:607-14. [PubMed](#)
6 [doi:10.1002/pds.4203](https://doi.org/10.1002/pds.4203)</jrn>
7
8 <jrn>29 Douglas IJ, Langham J, Bhaskaran K, Brauer R, Smeeth L. Orlistat and the risk of
9 acute liver injury: self controlled case series study in UK Clinical Practice Research Datalink.
10 *BMJ* 2013;346:f1936. [PubMed](#) [doi:10.1136/bmj.f1936](https://doi.org/10.1136/bmj.f1936)</jrn>
11
12 <jrn>30 Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab
13 versus tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a multi-database
14 cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1154-64. [PubMed](#) [doi:10.1002/art.40084](https://doi.org/10.1002/art.40084)</jrn>
15
16 <jrn>31 van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of
17 oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000;93:105-11. [PubMed](#)
18 [doi:10.1093/qjmed/93.2.105](https://doi.org/10.1093/qjmed/93.2.105) </jrn>
19
20 <jrn>32 Shin JY, Eberg M, Ernst P, Filion KB. Statin potency and the risk of
21 hospitalization for community-acquired pneumonia. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:1319-27.
22 [PubMed](#) [doi:10.1111/bcp.13208](https://doi.org/10.1111/bcp.13208)</jrn>
23
24 <jrn>33 Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, et al. Exposure to
25 benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic
26 healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project.
27 *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25(suppl 1):56-65. [PubMed](#) [doi:10.1002/pds.3825](https://doi.org/10.1002/pds.3825)</jrn>
28
29 <jrn>34 Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, et al. Associations of maternal antidepressant
30 use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism
31 spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA*
32 2017;317:1553-62. [PubMed](#) [doi:10.1001/jama.2017.3413](https://doi.org/10.1001/jama.2017.3413)</jrn>
33
34 <jrn>35 Ehrenstein V, Hernandez RK, Ulrichsen SP, et al. Rosiglitazone use and post-
35 discontinuation glycaemic control in two European countries, 2000-2010. *BMJ Open*
36 2013;3:e003424. [PubMed](#) [doi:10.1136/bmjopen-2013-003424](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003424)</jrn>
37
38 <jrn>36 Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed
39 antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories.
40 *BMJ* 2008;336:1114-7. [PubMed](#) [doi:10.1136/bmj.39553.670231.25](https://doi.org/10.1136/bmj.39553.670231.25)</jrn>
41
42 <jrn>37 Pye SR, Sheppard T, Joseph RM, et al. Assumptions made when preparing drug
43 exposure data for analysis have an impact on results: An unreported step in
44 pharmacoepidemiology studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27:781-8. [PubMed](#)
45 [doi:10.1002/pds.4440](https://doi.org/10.1002/pds.4440)</jrn>
46
47 <jrn>38 Vandembroucke J, Pearce N. Point: incident exposures, prevalent exposures, and
48 causal inference: does limiting studies to persons who are followed from first exposure onward
49 damage epidemiology? *Am J Epidemiol* 2015;182:826-33. [PubMed](#)
50 [doi:10.1093/aje/kwv225](https://doi.org/10.1093/aje/kwv225)</jrn>
51
52 <jrn>39 Paterno E, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Lithium use in pregnancy and the
53 risk of cardiac malformations. *N Engl J Med* 2017;376:2245-54. [PubMed](#)
54 [doi:10.1056/NEJMoal612222](https://doi.org/10.1056/NEJMoal612222)</jrn>
55
56 <jrn>40 Larivée N, Suissa S, Coulombe J, Tagalakis V, Filion KB. Drospirenone-
57 containing oral contraceptive pills and the risk of venous thromboembolism: an assessment of
58 risk in first-time users and restarters. *Drug Saf* 2017;40:583-96. [PubMed](#) [doi:10.1007/s40264-017-0525-2](https://doi.org/10.1007/s40264-017-0525-2)</jrn>
59
60

- <jrn>41 Dixon **WG**, Carmona **L**, Finckh **A**, et al. EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1596-602. [PubMed doi:10.1136/ard.2009.125526](#)</jrn>
- <jrn>42 Horwitz **RI**, Feinstein **AR**. The problem of “protopathic bias” in case-control studies. *Am J Med* 1980;68:255-8. [PubMed doi:10.1016/0002-9343\(80\)90363-0](#) </jrn>
- <jrn>43 Dixon **WG**, Hyrich **KL**, Watson **KD**, et al; BSRBR Control Centre Consortium; BSR Biologics Register. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8. [PubMed doi:10.1136/ard.2009.118935](#)</jrn>
- <jrn>44 Pottegård **A**, Friis **S**, Stürmer **T**, et al. Considerations for pharmacoepidemiological studies of drug-cancer associations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;122:451-9. [PubMed doi:10.1111/bcpt.12946](#)</jrn>
- <jrn>45 Abrahamowicz **M**, Beauchamp **ME**, Sylvestre **MP**. Comparison of alternative models for linking drug exposure with adverse effects. *Stat Med* 2012;31:1014-30. [PubMed doi:10.1002/sim.4343](#)</jrn>
- <jrn>46 Moride **Y**, Abenheim **L**. Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research [correction in: *J Clin Epidemiol* 2004;57:111]. *J Clin Epidemiol* 1994;47:731-7. [PubMed](#) </jrn>
- <jrn>47 Guess **HA**. Behavior of the exposure odds ratio in a case-control study when the hazard function is not constant over time. *J Clin Epidemiol* 1989;42:1179-84. [PubMed doi:10.1016/0895-4356\(89\)90116-9](#) </jrn>
- <jrn>48 Movahedi **M**, Beauchamp **ME**, Abrahamowicz **M**, et al. Risk of incident diabetes mellitus associated with the dosage and duration of oral glucocorticoid therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1089-98. [PubMed](#)</jrn>
- <jrn>49 Miettinen **OS**. The need for randomization in the study of intended effects. *Stat Med* 1983;2:267-71. [PubMed doi:10.1002/sim.4780020222](#) </jrn>
- <jrn>50 Filion **KB**, Azoulay **L**, Platt **RW**, et al; CNODES Investigators. A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure. *N Engl J Med* 2016;374:1145-54. [PubMed doi:10.1056/NEJMoal506115](#)</jrn>
- <jrn>51 Xue **F**, Ma **H**, Stehman-Breen **C**, et al; Denosumab Global Safety Assessment Team. Design and methods of a postmarketing pharmacoepidemiology study assessing long-term safety of Prolia (denosumab) for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:1107-14. [PubMed](#)</jrn>
- <jrn>52 Wong **AY**, Root **A**, Douglas **IJ**, et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ* 2016;352:h6926. [PubMed doi:10.1136/bmj.h6926](#) </jrn>
- <jrn>53 Khan **NA**, Yun **L**, Humphries **K**, Kapral **M**. Antihypertensive drug use and adherence after stroke: are there sex differences?. *Stroke* 2010;41:1445-9. [PubMed doi:10.1161/STROKEAHA.110.579375](#)</jrn>
- <jrn>54 Lawlor **DA**, Tilling **K**, Davey Smith **G**. Triangulation in aetiological epidemiology. *Int J Epidemiol* 2016;45:1866-86. doi:10.1093/ije/dyw314. [PubMed](#)</jrn>
- <jrn>55 Sterne **JA**, Hernán **MA**, Reeves **BC**, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919. [PubMed doi:10.1136/bmj.i4919](#) </jrn>

<jrn>56 Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005;58:323-37. [PubMed doi:10.1016/j.jclinepi.2004.10.012](#)</jrn>

<jrn>57 Williamson EJ, Forbes A. Introduction to propensity scores. *Respirology* 2014;19:625-35. [PubMed doi:10.1111/resp.12312](#)</jrn>

<jrn>58 Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med* 2009;28:3083-107. [PubMed doi:10.1002/sim.3697](#)</jrn>

<jrn>59 Stürmer T, Schneeweiss S, Brookhart MA, Rothman KJ, Avorn J, Glynn RJ. Analytic strategies to adjust confounding using exposure propensity scores and disease risk scores: nonsteroidal antiinflammatory drugs and short-term mortality in the elderly. *Am J Epidemiol* 2005;161:891-8. [PubMed doi:10.1093/aje/kwi106](#)</jrn>

<jrn>60 Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology* 2009;20:512-22. [PubMed doi:10.1097/EDE.0b013e3181a663cc](#)</jrn>

<jrn>61 Swanson SA, Hernán MA. Commentary: how to report instrumental variable analyses (suggestions welcome). *Epidemiology* 2013;24:370-4. [PubMed doi:10.1097/EDE.0b013e31828d0590](#)</jrn>

<jrn>62 Cook NR, Cole SR, Hennekens CH. Use of a marginal structural model to determine the effect of aspirin on cardiovascular mortality in the Physicians' Health Study. *Am J Epidemiol* 2002;155:1045-53. [PubMed doi:10.1093/aje/155.11.1045](#) </jrn>

<jrn>63 Støvring H, Pottegård A, Hallas J. Refining estimates of prescription durations by using observed covariates in pharmacoepidemiological databases: an application of the reverse waiting time distribution. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:900-8. [PubMed doi:10.1002/pds.4216](#)</jrn>

<jrn>64 Gault N, Castañeda-Sanabria J, De Rycke Y, Guillo S, Foulon S, Tubach F. Self-controlled designs in pharmacoepidemiology involving electronic healthcare databases: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2017;17:25. [PubMed doi:10.1186/s12874-016-0278-0](#)</jrn>

<jrn>65 Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ* 2016;354:i4515. [PubMed doi:10.1136/bmj.i4515](#)</jrn>

<jrn>66 Whitaker H. The self controlled case series method. *BMJ* 2008;337:a1069. [PubMed doi:10.1136/bmj.a1069](#)</jrn>

<jrn>67 Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med* 2006;25:1768-97. [PubMed doi:10.1002/sim.2302](#)</jrn>

<jrn>68 Cadarette S, Tadrous M, Delaney J, et al. Control yourself: guidance for the application and reporting of self-controlled study designs in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26(suppl 2):3.</jrn>

<jrn>69 Suissa S. Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. *Am J Epidemiol* 2008;168:329-35. [PubMed doi:10.1093/aje/kwn135](#)</jrn>

1
2
3 <jrn>70 Wilson K, Hawken S, Kwong JC, et al. Adverse events following 12 and 18
4 month vaccinations: a population-based, self-controlled case series analysis. *PLoS One*
5 2011;6:e27897. PubMed doi:10.1371/journal.pone.0027897</jrn>

6 <jrn>71 Reisinger SJ, Ryan PB, O'Hara DJ, et al. Development and evaluation of a
7 common data model enabling active drug safety surveillance using disparate healthcare
8 databases. *J Am Med Inform Assoc* 2010;17:652-62. PubMed
9 doi:10.1136/jamia.2009.002477</jrn>

10 <jrn>72 But A, De Bruin ML, Bazelier MT, et al. Cancer risk among insulin users:
11 comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study.
12 *Diabetologia* 2017;60:1691-703. PubMed doi:10.1007/s00125-017-4312-5</jrn>

13 <jrn>73 Kaye JA, Castellsague J, Bui CL, et al. Risk of acute liver injury associated with
14 the use of moxifloxacin and other oral antimicrobials: a retrospective, population-based cohort
15 study. *Pharmacotherapy* 2014;34:336-49. PubMed doi:10.1002/phar.1367</jrn>

16 <jrn>74 Schmidt M, Hallas J, Friis S. Potential of prescription registries to capture
17 individual-level use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Denmark:
18 trends in utilization 1999-2012. *Clin Epidemiol* 2014;6:155-68. PubMed
19 doi:10.2147/CLEP.S59156</jrn>

20 <jrn>75 Suissa S. Co-morbidity in COPD: the effects of cardiovascular drug therapies.
21 *Respiration* 2010;80:3-7. PubMed doi:10.1159/000315387</jrn>

22 <jrn>76 Weinstein RB, Ryan P, Berlin JA, et al. Channeling in the use of nonprescription
23 paracetamol and ibuprofen in an electronic medical records database: evidence and implications.
24 *Drug Saf* 2017;40:1279-92. PubMed doi:10.1007/s40264-017-0581-7</jrn>

25 <jrn>77 Filion KB, Eberg M, Ernst P. Confounding by drug formulary restriction in
26 pharmacoepidemiologic research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25:278-86. PubMed
27 doi:10.1002/pds.3923</jrn>

28 <jrn>78 Schneeweiss S, Seeger JD, Landon J, Walker AM. Aprotinin during coronary-
29 artery bypass grafting and risk of death. *N Engl J Med* 2008;358:771-83. PubMed
30 doi:10.1056/NEJMoa0707571</jrn>

31 <edb>79 Nicholls SG, Langan SM, Benchimol EI. *Reporting and transparency in big data:
32 the nexus of ethics and methodology*. In: Mittelstadt BD, Floridi L, eds. *The ethics of biomedical
33 big data*. Springer International Publishing, 2016:339-65 doi:10.1007/978-3-319-33525-
34 4_15.</edb>

35 <jrn>80 Nicholls SG, Langan SM, Benchimol EI, Moher D. Reporting transparency:
36 making the ethical mandate explicit. *BMC Med* 2016;14:44. PubMed doi:10.1186/s12916-016-
37 0587-5</jrn>

38 <jrn>81 Etminan M. Reporting guidelines for pharmacoepidemiological studies are
39 urgently needed. *BMJ* 2014;349:g5511. PubMed doi:10.1136/bmj.g5511</jrn>

40 <jrn>82 Mathes T, Buehn S, Prengel P, Pieper D. Registry-based randomized controlled
41 trials merged the strength of randomized controlled trails and observational studies and give
42 rise to more pragmatic trials. *J Clin Epidemiol* 2018;93:120-7. PubMed
43 doi:10.1016/j.jclinepi.2017.09.017</jrn>

44 <jrn>83 Mc Cord KA, Al-Shahi Salman R, Treweek S, et al. Routinely collected data for
45 randomized trials: promises, barriers, and implications. *Trials* 2018;19:29. PubMed
46 doi:10.1186/s13063-017-2394-5</jrn>

1
2
3 <jrn>84 Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, et al. Reducing waste from incomplete or
4 unusable reports of biomedical research. *Lancet* 2014;383:267-76. PubMed doi:10.1016/S0140-
5 6736(13)62228-X</jrn>
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Confidential