

CE S REES

Comité Éthique et Scientifique pour les
Recherches, les Études et les Évaluations
en Santé

**EXPLORATION DE LA PRISE EN CHARGE DES
EVENEMENTS THROMBO-EMBOLIQUES VEINEUX
(ETEV) ET DE LEUR PREVENTION, CHEZ LE PATIENT
ATTEINT DE CANCER DU POUMON ET DES BRONCHES,
DE CANCER DU PANCREAS OU DE MYELOME (CAS
INCIDENTS) EN 2018, EN FRANCE.**

**PROTOCOLE D'ETUDE OBSERVATIONNELLE SUR LES
DONNEES DU SNDS.**

Dossier de demande d'accès présenté au
Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les
évaluations dans le domaine de la santé

Sommaire du protocole scientifique

1.	PRÉSENTATION DE L'ÉQUIPE PROJET [1 PAGE MAXIMUM]	3
2.	OBJECTIFS ET FINALITÉS [2 - 4 PAGES MAXIMUM]	4
2.1.	Contexte, objectif(s) et justification de l'étude	4
2.2.	Justification du respect de l'éthique	8
2.3.	Justification de l'intérêt public	9
2.4.	Publication des résultats et valorisation	9
3.	MÉTHODOLOGIE [3 - 5 PAGES MAXIMUM]	10
3.1.	Design de l'étude	10
3.2.	Description et justification de la population d'étude	12
3.3.	Taille de la population	13
3.4.	Sources de données	13
3.5.	Variables	16
3.6.	Préparation de données	19
3.7.	Méthodes, traitements et analyses des données	20
3.8.	Limites de l'étude	21
3.9.	Calendrier prévisionnel et faisabilité du projet	21
4.	PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE, SÉCURITÉ ET CONFIDENTIALITÉ DES DONNÉES [10 PAGES MAXIMUM] (Section destinée à la CNIL)	22
4.1.	Respect des droits des personnes concernées	22
4.2.	Confidentialité et sécurité des données	22
4.2.1.	Gestion du risque de réidentification	22
4.2.2.	Support de données	23
4.2.3.	Circuit des données en cas d'appariement	23
5.	ANNEXES	24

1. PRÉSENTATION DE L'ÉQUIPE PROJET [1 PAGE MAXIMUM]

Nom	Prénom	Fonction / mail / téléphone	Employeur	Durée d'accès aux données	Demande de clôture de compte utilisateur
Dagry	Andrea	Analyste statisticien Andrea.dagry@realconsultingdata.com	Real Consulting Data 11-19 rue de la vanne. Soparq bat C 92120 Montrouge	2 ans	
Gaudry	Jean-luc	Chef de projet Jeanluc.gaudry@realconsultingdata.com	Real Consulting Data 11-19 rue de la vanne. Soparq bat C 92120 Montrouge	2 ans	
Pertus	Delphine	Spécialiste Accès Marché depr@leo-pharma.com	LEO Pharma 2 rue René Caudron CS 90203 Voisins Le Bretonneux 78961 SAINT QUENTIN EN YVELINES CEDEX	NA	
Foist	Murielle	Responsable Accès Marché myffr@leo-pharma.com	LEO Pharma 2 rue René Caudron CS 90203 Voisins Le Bretonneux 78961 SAINT QUENTIN EN YVELINES CEDEX	NA	

L'Equipe d'experts médicaux accompagnant ce projet se compose comme suit :

- **Pr Christos Chouaid**, Professeur en médecine, spécialité en Pneumologie, CHI de Créteil (94)
- **Pr Isabelle Mahé**, Professeur en médecine, spécialité en Médecine Interne, Hôpital Louis Mourier, APHP, Colombes (92)
- **Dr Didier Mayeur**, Docteur en médecine, spécialité d'oncologie médicale, Centre Georges François Leclerc, Dijon (21)

Les experts ont contribué à définir les objectifs du projet, ainsi que la méthodologie de l'étude. Ils ont donné leur validation scientifique à la conduite de ce projet, pour ses objectifs médicaux, ainsi que sa pertinence dans le cadre d'une meilleure compréhension de la prise en charge de l'ETEVE chez le patient atteint de cancer, en France.

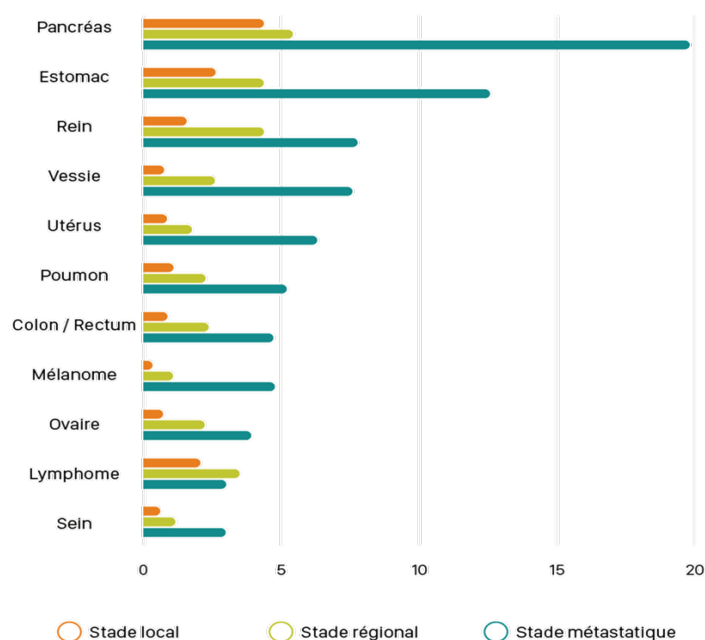
- LEO Pharma France est le seul financeur de l'étude.
- Coordonnées du Délégué à la protection des données (DPO) :
Email: Dataprivacy@leo-pharma.com
Téléphone : 0045 4494 5888
Courrier: LeoPharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup Danemark. C/O DPO

2. OBJECTIFS ET FINALITÉS

2.1. Contexte, objectif(s) et justification de l'étude

CONTEXTE : La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une pathologie liée à l'oblitération de l'artère pulmonaire ou l'une de ses branches (embolie pulmonaire ou EP) et/ou d'une veine profonde des membres inférieurs (thrombose veineuse profonde ou TVP). Elle est caractérisée par un risque de récurrence thromboembolique élevé. La MTEV peut engager le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications^{i,ii}. Chez les patients ayant un cancer, le risque de MTEV est 4 à 7 fois plus élevé que chez les patients n'ayant pas de cancer et peut survenir à tous les stades de la maladie, l'incidence étant plus élevée au stade métastatique (Figure 1). Ce risque est d'autant plus grand que le patient est sous chimiothérapie^{iii,iv}. Au regard des données épidémiologiques extrapolées l'incidence des cas de MTEV chez les patients ayant un cancer devrait augmenter au cours de la prochaine décennie^{v,vi}. La MTEV représente chez les patients ayant un cancer la 1^{ère} cause de mortalité après le cancer lui-même. Une étude observationnelle prospective sur 4 466 patients ayant un cancer et recevant une chimiothérapie, a montré que la majorité des décès était liée à la maladie cancéreuse (70,9 %), la thrombose venant en deuxième position (9,2 %). Dans cette étude le taux annualisé de décès lié à un ETEVE était de 448/100 000 patients soit un taux 47 fois plus élevé que dans la population générale [IC à 95% : 6 à 89, p=0,03]^{vi,vii,viii,ix}. En cas de chirurgie carcinologique, la MTEV est la cause la plus commune de décès dans les 30 jours post-opératoires^x. Par ailleurs, les comorbidités influencent l'incidence des thromboses associées au cancer^{xi}. L'insuffisance rénale chronique (IRC) retrouvée chez 50 à 60 % des patients avec un cancer augmente le risque hémorragique, mais aussi le risque de complications thromboemboliques^{xii,xiii,xiv}. L'insuffisance hépatique ou les infections, l'âge, le statut de performance ECOG ou encore la polypharmacothérapie influent sur le risque de MTEV^{xv}. D'autres comorbidités dans l'historique du patient, telles que l'hypertension artérielle, le diabète, l'accident vasculaire cérébral, la maladie d'Alzheimer, pourraient aussi jouer un rôle important dans la stratégie de prise en charge de l'ETEVE chez le patient atteint de cancer.

FIGURE 1 – INCIDENCE DE LA MTEV (EVENEMENTS/100 PATIENTS/AN)^{III}



Les héparines à bas poids moléculaires (HBPM) constituent le traitement de référence de la MTEV chez les patients ayant un cancer. Pour le traitement initial et jusqu'à 10 jours de traitement, tous les médicaments antithrombotiques injectables ayant l'AMM peuvent être utilisés, notamment les HBPM à dose curative, l'HNF, et le fondaparinux. Après les 10 premiers jours, les HBPM sont les traitements de 1^{ère} intention recommandés de 3 à 6 mois, puis au-delà de 6 mois si le cancer est toujours actif ou jusqu'à guérison du cancer. Les anti vitamines K (AVK) sont des alternatives aux HBPM si le cancer n'est plus traité ou en cas d'intolérance aux HBPM^{,xvi,xvii,xviii}. Les recommandations de sociétés savantes françaises, sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) **recommandent un traitement HBPM (de 3 à 6 mois) en cas de MTEV, chez les patients cancéreux présentant un cancer actif**. Après les 6 premiers mois de traitement, le traitement anticoagulant doit être arrêté lorsque que le cancer n'est plus actif et s'il n'y a pas eu de récives pendant ces 6 mois. Par contre, tant que le cancer est actif ou s'il y a eu des récives pendant les 6 premiers mois de traitement, le traitement par anticoagulant doit être poursuivi. En 2021, le référentiel en soins de support de l'AFSOS a été mis à jour, privilégiant le recours aux HBPM en cas de risque hémorragique, de pathologies gastro-intestinales, de lésion intracrânienne ou de dysfonctionnement rénal. Les AOD quant à eux pouvant être utilisés sous réserve de certaines spécificités de type de cancer et en absence d'interactions médicamenteuses possibles.

TABLEAU 1 – RECOMMANDATIONS FRANÇAISES DE LA PRISE EN CHARGE DE LA MTEV CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

	Anticoagulant de référence	Durée du traitement
INCa 2008 ^{xvi}	HBPM	3 à 6 mois puis AVK ou HBPM jusqu'à guérison du cancer
ANSM 2009 ^v	HBPM	3 à 6 mois et au-delà de 6 mois si HBPM bien tolérée

AFSOS 2016,

2021^{xvii}

HBPM, AOD

3 à 6 mois et au-delà de 6 mois si cancer toujours actif

SPLF 2019

Bookmark not defined.

HBPM, AOD

6 mois et au-delà de 6 mois si cancer actif

Le référentiel AFSOS met aussi en lumière des tableaux cliniques extrêmement variés en vraie vie pouvant amener à différents schémas de traitements selon le profil des patients (associant l'évaluation des comorbidités et des facteurs de risque). La situation en pratique courante est complexe puisque les patients peuvent présenter des comorbidités nécessitant la prise en charge avant le diagnostic de cancer, par des anti-agrégants, ou des anti-coagulants (injectables ou oraux), qui peuvent des lors que l'ETEV survient impacter sa prise en charge chez le patient atteint de cancer.

Un projet conduit par notre équipe dans l'EGB en 2021 (en cours de publication) sur l'année 2016 (« Maladie Thrombo-embolique et cancer », référence accord INDS :772925), dont l'objectif était de décrire la prise en charge par HBPM dans le traitement de l'ETEV et sa prévention chez le patient atteint de cancer actif en France, en 2016, a permis d'obtenir des données préliminaires (Les tables de données agrégées sont fournies parmi les documents annexes de ce dossier).

- En situation curative

Sur la cohorte EGB 2016, 2594 patients avec un nouveau diagnostic de cancer (tous diagnostics confondus) ont été identifiés (organes digestifs (C15-C26), respiratoires et Intrathoracique (C30-C39), sein (C50), organes génitaux féminins (C51-C58), organes génitaux masculins (C60-C63), voies urinaires (C64-C68) ; autres tumeurs mal définies et autres que métastases (C76-C80), tissus lymphoïdes et hématopoïétiques (C81-C96), soit en diagnostic de cancer principal, associé ou en relié, et avec exclusion des cas ayant diagnostic de ces cancers entre 2011 et 2015). 53% d'hommes et 47% de femmes constituaient cette cohorte, l'âge médian était de 68 ans, avec 54% des patients entre 61 et 80 ans. Les cancers les plus représentés étaient le cancer du sein (16% des cas de la cohorte), le cancer du poumon (13% de la cohorte), le cancer du côlon (11%) et le cancer de la prostate (10%). En considérant un proxy de sévérité (défini par notre équipe), et basé sur le statut métastatique (code CIM10) et/ou le traitement par une chimiothérapie de la liste en sus - 46% de la cohorte pouvait être considérés en stade avancé ou sévère. De plus, 9% des patients avaient un diagnostic d'insuffisance rénale dans la base. 474/2594 patients (18%) étaient sous anti-agrégant avant la date index et, 6% avait eu un diagnostic antérieur d'ETEV (entre 2011 et 2015). Sur l'année suivant le diagnostic, on compte 631 décès soit 24% de la cohorte de patients (toutes causes confondues). Concernant la prise en charge du cancer, 53% des patients avaient reçu au moins une séance de chimiothérapie (en ville et à l'hôpital, intra-GHS et Liste en sus), 14% avaient au moins une séance de radiothérapie (taux probablement sous-estimé par la non-exhaustivité des remontées des actes dans la base) et 55% des patients avaient eu une chirurgie à visée oncologique.

Pour définir le sous-groupe de patients avec un diagnostic de cancer et pour lesquels un ETEV est identifié dans l'année de suivi d'inclusion, ont été utilisé deux critères :

1. les patients pour lesquels il y a un code hospitalier d'ETEV, et

2. les patients pour lesquels les éléments de l'EGB sont en faveur d'une suspicion raisonnablement forte de survenue d'ETEVE (présence d'un examen de type echo-doppler, et délivrance d'une HBPM à dosage curatif à la suite du dit-examen). Sur ces paramètres, 395 (environ 15 % de la cohorte diagnostiquée avec un cancer en 2016) patients ont été intégrés au sous-groupe cancer+ ETEVE. Ces patients sont à 58% des hommes. Les diagnostics les plus fréquents dans ce groupe sont le cancer du poumon et les cancers digestifs. Le statut métastatique y est aussi plus représenté que dans la cohorte -mère. Il y a aussi une plus grande proportion de patients sous chimiothérapie (65%). En terme de traitement, 89% de ces patients sont traités à un moment de leur parcours par une HBPM. Néanmoins, les résultats montrent des schémas de traitement complexes, avec des changements de dosages et des switch inter- classes fréquents au cours du parcours de soins, dont la durée médiane tout traitement confondu, se situe à 63 jours. Seulement 25% des patients ont une délivrance d'anticoagulants en ville pour 6 mois et plus. Ces analyses réalisées dans l'EGB présentent plusieurs limites :

1. Tout d'abord avoir agrégé l'ensemble des diagnostics de cancers ne permet pas de décrire chaque parcours de soins au regard des spécificités du type de cancer
2. Cette analyse ne nous a pas permis d'évaluer les incidences de l'ETEVE en sous-groupe de patients stratifiés par parcours de soins. Certains cancers étant plus thrombogènes et certains parcours de soins dans le traitement du cancer augmentant le risque d'ETEVE, ceci est important pour la lecture des résultats.
 - Impossibilité d'évaluer le parcours de soin de l'ETEVE comparatif dans les groupes de patients traités par chirurgie et à ceux pour lesquels le traitement est médicamenteux (par chimiothérapies).
 - Ou encore de mesurer le taux de récurrences selon les profils patients ou la stratégie thérapeutique.
3. Décrire les caractéristiques des patients, les comorbidités et antécédents de certains diagnostics d'intérêt ainsi que les co-traitements mis en œuvre manquent pour évaluer la stratégie thérapeutique de l'ETEVE, mais aussi l'incidence elle-même de l'ETEVE et sa récurrence, dans les différents sous-groupes
4. Les effectifs limités de l'EGB ont rendu impossibles la constitution de certains sous-groupes, là où la donnée avait été collectée.

Ces éléments motivent le présent projet d'étude dans le SNDS, afin de poursuivre les explorations de la prise en charge du traitement de l'ETEVE et de sa prévention prenant en compte les retours de méthodologie énoncés ci-dessus et en accès à la population étendue de la base médico-administrative française.

- En situation prophylactique

Il n'y a pas de consensus français mais des recommandations internationales chez des patients ayant certaines localisations de cancer et un risque élevé d'ETEVE. Il s'agit notamment^{xix,xx,xxi} :

- Des patients ayant un cancer pancréatique localement avancé ou métastatique traités par des anticancéreux systémiques et ayant un faible risque d'hémorragie (recommandations ITAC 2019)
- Des patients traités par chimiothérapies (thalidomide et légalidomide associé aux stéroïdes ou autres chimiothérapies systémiques) (recommandations ITAC et AFM, reprises dans les recommandations AFSOS 2021 pour le myélome)
- Des patients atteints d'un cancer et en situations de mobilité réduite (recommandations ITAC 2019)

Ces différentes recommandations nous ont conduit à sélectionner 3 cancers pour les analyses spécifiques à la prophylaxie primaire dans l'EGB : le cancer du poumon et des bronches, le cancer du pancréas et du myélome. L'analyse portait sur:

- 106 patients avec cancer du pancréas dont 52/106 sont des hommes, d'âge médian 70 ans, 63% des entre 61 et 80 ans.
- 300 patients avec cancer du poumon dont 204/300 hommes, d'âge médian 68 ans, 58% entre 61 et 80 ans.
- 57 patients avec un myélome, dont 33/57 hommes et d'âge médian 77 ans. 53% entre 61 et 80 ans.

Les taux de mortalité à un an (toute cause de décès) étaient respectivement de 65/106 dans le cancer du pancréas, de 166/300 dans le cancer du poumon, et 18/57 pour les patients atteints de myélome. 17% des patients avaient moins de 30 jours de suivi. La sévérité reportée sur la base du proxy (déjà présenté dans le paragraphe concernant la situation en curatif) semble sous-estimer la sévérité des diagnostics de cancer dans cette cohorte (c'est particulièrement vrai, pour les cancers du pancréas et du myélome, où seuls 22 et 21% des patients sont identifiés comme "sévéres" dans notre analyse). Ainsi ce proxy "sévérité" sera retravaillé pour le projet dans le SNDS, en incluant de nouveaux éléments issus des extractions liées au profil et à l'histoire médicales des patients.

45/ 300 de ces patients atteints de cancer du poumon, avaient reçu une HBPM à dose prophylactique ou du fondaparinux pendant l'année de suivi. Ces patients étaient majoritairement des hommes (à 76%) et présentaient un âge médian de 68 ans. Sur les 45 patients, 23 patients ont un acte d'onco-chirurgie (non exclusif) répertorié dans l'EGB et 13 ont continué leur traitement anti-agrégant pendant l'année d'observation (traitement initié avant la data index). 7 / 45 ont eu un diagnostic d'EDEV. Il est possible que ces patients présentaient, à l'inclusion, un profil de sévérité dans l'atteinte du cancer et de risque d'EDEV supérieur aux autres patients, sans que ceci puisse être validé selon la méthodologie appliquée dans les analyses EGB. Ce résultat pose la question de l'évaluation du risque d'EDEV, qui doit intégrer les caractéristiques patient et les comorbidités. Les résultats par cancer (ici brièvement décrit pour le cancer du poumon, pourtant un cancer à incidence épidémiologique élevée) montrent la limite de petit échantillon dans l'EGB. Les résultats montrent une prescription de dosage prophylactique d'HBPM chez les patients atteints de cancer du poumon, du pancréas ou de myélome mais ne permettent pas de conclure sur une pratique de thrombo-prophylaxie en vraie vie.

L'objectif principal du projet SNDS est de décrire et analyser la prise en charge de l'EDEV et la prévention de l'EDEV chez le patient atteint de cancer du poumon, du pancréas, et de myélome dans la pratique courante en France en 2018.

2.2. Justification du respect de l'éthique

- Dans les objectifs de l'étude :

Un projet dans l'EGB a été conduit en 2021 sur des données 2016. L'objectif de ce projet était d'explorer la prise en charge de l'EDEV par HBPM et fondaparinux chez le patient atteint de cancer et d'évaluer l'existence d'une prophylaxie primaire en lien avec ce risque. Cette étude constituait la première étude de cohorte dans une base médico-administrative, avec l'objectif d'évaluer la pratique courante de la prise en charge. Les résultats de l'analyse EGB ont permis d'identifier des limites méthodologiques en particulier liées à la taille de l'échantillon, mais aussi la nécessité de mieux caractériser la population d'intérêt. L'objectif de ce nouveau

projet est de poursuivre des analyses descriptives de la prise en charge de L'ETEV lié au cancer en France, dans la cohorte diagnostic et en sous-groupes (objectifs secondaires) chez les patients atteints d'un des 3 cancers d'intérêt. Il s'agit également d'évaluer comment les recommandations des sociétés savantes sont mises en œuvre dans la pratique clinique.

Aucun appariement de données avec d'autres sources n'est prévu dans ce projet.

- Dans la mise en œuvre :

Seule l'équipe projet de Real Consulting Data aura un accès aux données dans le SNDS. L'équipe de Leo pharma France recevra les résultats sous format agrégé.

2.3. Justification de l'intérêt public

La prise en charge de l'ETEV, chez le patient atteint de cancer, est un enjeu pour l'amélioration de la survie globale des patients. Le présent projet a pour objectif de décrire la prise en charge en vraie vie de l'ETEV et sa prévention, chez le patient atteint d'un cancer du poumon, du pancréas ou de myélome. L'analyse EGB a constitué une première approche pour documenter l'utilisation des HBPM afin de comprendre la prise en charge de l'ETEV et sa prévention dans la pratique courante en France en 2016, chez le patient atteint d'un cancer du poumon, du pancréas ou de myélome. A notre connaissance, ce projet constituait le 1er du genre dans une base médico-administrative. Néanmoins, le projet EGB a mis en lumière, la nécessité de qualifier plus finement le profil patient en ajoutant la collecte de comorbidités d'intérêt. Ce projet suggère également des scénarii différents de prise en charge entre parcours ville et hôpital, qu'il est nécessaire de continuer à explorer. Une des limites rencontrées dans l'EGB fut la taille des échantillons qui limitait, voire rendait impossible les analyses en sous-groupes au regard des parcours de soins et de traitements. Une meilleure compréhension des pratiques en lien avec les différents profils patients est nécessaire, pour en premier lieu, faire bénéficier le service médical rendu aux patients. Ainsi, l'objectif du projet SNDS est d'apporter des éléments quantitatifs plus fiables avec l'accès à un échantillon plus large de patients, sur :

- la prise en charge en vraie vie de L'ETEV chez le patient atteint d'un cancer du poumon, du pancréas ou de myélome
- la compréhension de l'appréciation clinique des facteurs de risques liés à l'ETEV, et le choix du traitement curatif ou prophylactique (classe, dosage, délai d'initiation à partir du diagnostic de cancer, et durée de traitement couvertes par les délivrances)
- en considérant tous les anticoagulants (HBPM, HNF, Fondaparinux, AOD et AVK)
- L'évaluation d'un cout sociétal de l'ETEV chez les patients atteints d'un des 3 cancers retenus pour l'étude
- L'évaluation du suivi ville/ hôpital dans la prise en charge et le renouvellement des anti-coagulants.

2.4. Publication des résultats et valorisation

Cette étude sera publiée dans des revues spécialisées en 2022/2023. Elle fera également l'objet de présentation dans des congrès en 2022/ 2023 (par exemple : l'ASCO). Les résultats principaux du projet EGB sont synthétisés au-dessus. Les tables de résultats sont fournies en annexe.

3. MÉTHODOLOGIE

3.1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte, observationnelle et rétrospective chez des patients atteints d'un cancer du poumon et des bronches, d'un cancer du pancréas ou d'un myélome, nouvellement diagnostiqués sur l'année d'inclusion (2018) (cas incidents, avec exclusion des patients ayant un diagnostic d'un des 3 cancers dans les 5 ans précédents). Le suivi post inclusion des cas sera réalisé sur une durée d'un an. L'évènement d'intérêt dans le projet est l'ETE, ses manifestations cliniques sont la TVP et l'EP. Les 2 évènements sont constitutifs de notre évènement d'intérêt « ETE ». Dans la base médico-administrative, son identification se fait :

- soit par diagnostic (disponible dans la base PMSI, au travers de la raison d'hospitalisation ou du passage aux urgences),
- soit en l'absence de diagnostic dans le parcours ville, au travers d'un algorithme basé sur l'initiation d'un anti-coagulant à dose curative (injectable ou oral), survenant à la suite d'un examen de type écho-doppler ou scanographie.

L'objectif principal est de décrire et analyser la prise en charge de l'ETE et la prévention de l'ETE chez le patient atteint de cancer du poumon, du pancréas, et de myélome dans la pratique courante en France en 2018. En pratique, il s'agit

Pour le traitement de l'ETE et prévention de ses récurrences, de :

- décrire le profil du patient par son historique de prise en charge en termes de traitements anti-cancéreux et/ou anticoagulants, d'examens de diagnostic de l'ETE, de nombre et de typologie de consultations et d'hospitalisations liés au cancer et/ou lié à l'ETE et ses comorbidités.
- décrire combien d'ETE surviennent dans la population observée, décrire combien de traitements sont instaurés, décrire la typologie des traitements (molécule, classe (HBPM, AOD, AVK, ANF, fondaparinux), le dosage), la durée des traitements et les switches observés entre molécules.

Pour la thrombo-prophylaxie, de :

- décrire le profil du patient par son historique de prise en charge en termes de traitements anti-cancéreux et/ou anticoagulants, d'examens de diagnostic de l'ETE, de nombre et de typologie de consultations et d'hospitalisations liés au cancer et/ou lié à l'ETE et ses comorbidités.
- décrire combien de traitements sont instaurés, décrire leur typologie (molécule, classe (HBPM, AOD, AVK, ANF, fondaparinux), dosage) la durée et les switches observés entre molécules

Les objectifs secondaires sont :

1. Décrire la survenue de l'ETE dans 2 sous-groupes de patients d'intérêt, selon le parcours de soins du cancer :

- chirurgie (toutes chirurgies : onco-chirurgies et autres chirurgies),

- patients en chimiothérapie

Ces 2 groupes non comparatifs constituent les sous-groupes « traitements du cancer ».

Les critères suivants seront décrits dans chacun des 2 sous-groupes : nombre d'EDEV survenus, traitements instaurés, typologie des traitements (molécule, classe (HBPM, AOD, AVK, ANF, fondaparinux), le dosage), durée des traitements et switches observés entre molécules.

2. Décrire la survenue de l'EDEV dans 2 autres sous-groupes de patients d'intérêt (« sous-groupe comorbidités ») - patients avec un diagnostic préexistant de Fibrillation atriale (FA) et - patients ayant un historique d'AVC ou d'AIT :

- Pour les patients ayant par ailleurs une Fibrillation Atriale (FA) au moment du diagnostic de cancer : observer et décrire les modalités de la prise en charge de l'EDEV et la comparer à un sous-groupe témoin (« sous-groupe comorbidité sans FA »). Il s'agit de décrire combien d'EDEV surviennent dans la population observée, décrire combien de traitements sont instaurés, décrire leur typologie (molécule, classe (HBPM, AOD, AVK, ANF, fondaparinux), le dosage), la durée et les switches observés entre molécules. Décrire la prise en charge de la thrombo-prophylaxie dans ce sous- groupe.
- Pour les patients ayant par ailleurs un AVC ou AIT dans l'historique : observer et décrire les modalités de la prise en charge de l'EDEV et comparer à un sous-groupe témoin (« sous-groupe comorbidité sans AVC »). Il s'agit de décrire combien d'EDEV surviennent dans la population observée, décrire combien de traitements sont instaurés, décrire leur typologie (molécule, classe (HBPM, AOD, AVK, ANF, fondaparinux), le dosage), la durée et les switches observés entre molécules. Décrire la prise en charge de la thrombo-prophylaxie dans ce sous-groupe.

3. Décrire et analyser le parcours de soins antérieur au travers d'une analyse rétrospective (traitement par anti-coagulant/ durée), ainsi que les comorbidités, pour le sous-groupe de patients pour lesquels, on identifie un EDEV (« sous-groupe EDEV »), et d'observer la survenue des éventuelles hémorragies (nombre).

- Décrire les circonstances (hospitalisations et/ou survenue de nouvelles co-morbidités) de l'initiation après 1 EDEV, d'arrêts et de modifications des traitements par anti-coagulants.
- Identifier la spécialité du/ des prescripteur(s) dans la prise en charge par anticoagulants, ainsi que lors du renouvellement.

4. Estimer le cout de l'EDEV chez les patients atteints d'un de ces 3 cancers en France.

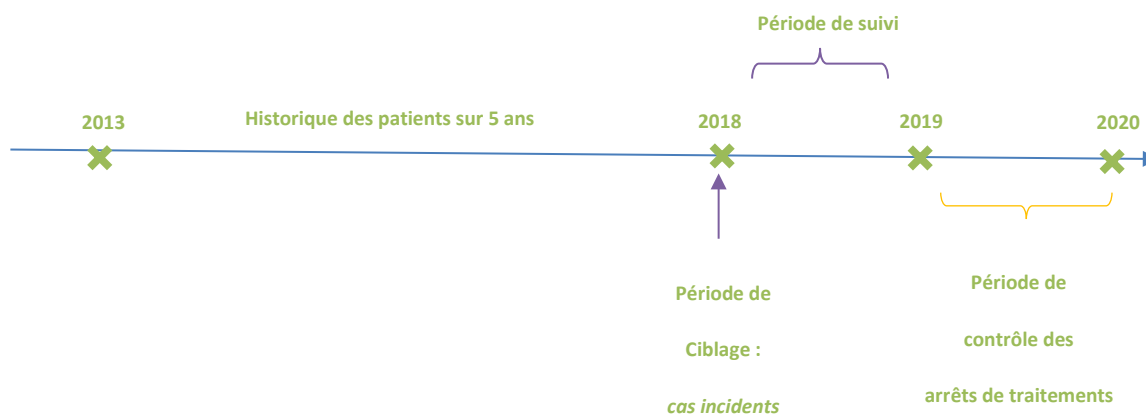
Cf. section « méthodologie »

Les inclusions de cas patients se feront sur l'année 2018 pour permettre un suivi des patients sur 1 an, hors censures des données liés au décès. Les années entre 2013 et 2017 seront utilisées pour s'assurer que les patients inclus dans l'étude soient nouvellement diagnostiqués avec un cancer (sélection des cas incidents uniquement), pour rechercher leurs antécédents de MTEV, pour documenter les antécédents médicaux des

patients jouant un rôle dans leur profil de sévérité ou de prise en charge. Les années 2018 à 2020 seront utilisées afin de suivre le parcours de soin du patient :

- Prise en charge du cancer par chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie
- Prise en charge des éventuels évènements thromboemboliques sur l'année suivant la date index de cancer
- S'agissant de patients inclus à partir d'une hospitalisation en 2018 (date index), l'année 2019 permettra d'observer la prise en charge éventuelle par traitement anticoagulant (date index + 365), alors que l'année 2020 permettra de vérifier les arrêts de traitement (3 mois sans délivrance de traitement) ou la reprise des traitements.

Le schéma ci-dessous décrit le schéma d'étude et les périodes sélectionnées :



Le principe est d'attribuer une date index T0 à chaque patient inclus au cours de la période de ciblage. Ce T0 correspond à la date de 1er diagnostic de cancer recueilli lors d'un séjour hospitalier depuis 2013 (parmi les 3 cancers sélectionnés). Puis à partir de ce T0, les patients seront suivis pendant 12 mois afin d'observer la prise en charge des ETEV. Une période de contrôle permettra de valider les éventuels arrêts de traitement par anticoagulants.

3.2. Description et justification de la population d'étude

La population de l'étude sera constituée à partir des critères suivants :

- Patients recevant en 2018 (période de ciblage) au cours d'un séjour hospitalier au moins l'un des diagnostics de cancer (codes CIM10) parmi :

- C25-tumeur maligne du pancréas
 - C34-Tumeur maligne des bronches et du poumon
 - C90-Myélome multiple et tumeurs malignes associées
- que ce soit en diagnostic Principal, Associé ou Relié
- Parmi ces patients, ceux ayant déjà reçu au moins un diagnostic de cancer parmi les codes CIM10 allant de C00 à C96 entre 2013 et 2017 en diagnostic Principal, Associé ou Relié seront exclus afin de ne sélectionner au final que des patients nouvellement diagnostiqués avec un cancer d'intérêt (C25/C34/C90) en 2018.

JUSTIFICATION DE LA POPULATION D'ÉTUDE :

La population d'étude se compose des cas incidents sur l'année calendaire 2018, atteints de cancer du poumon ou des bronches, de cancer du pancréas ou de myélome. Ces 3 cancers correspondent à des cancers particulièrement thrombogènes ou pour lesquels les chimiothérapies mises en place le sont. De plus il s'agit pour le cancer du pancréas et le myélome de cas de cancer documentés dans plusieurs recommandations des sociétés savantes. Le cancer du poumon est intéressant au titre de son incidence élevée.

3.3. Taille de la population

Pour estimer la taille de la population de l'étude, les données publiées en open data sur le nombre de nouvelles ALD déclarées annuellement par diagnostic CIM 10 font références :

Nombre de nouvelles ALD déclarées en 2018 :

C25- Tumeur maligne du pancréas : 8 590

C34 -Tumeur des bronches et du poumon : 29 110

C90- Myélome multiple : 4 390

Soit un total estimé de 42 090 patients pour ces 3 cancers

Étant donné que les ALD couvrent les régimes généraux et une partie des régimes spéciaux (SLM), soit 87% de la population française, le nombre de cas incidents dépasse vraisemblablement les 48 000 cas (sur la base de 42 090 cas rapportés au 100% de la population française).

Étant donnée un possible sous déclaration des cas incidents en ALD, la population attendue pour l'étude devrait avoisiner les 50 000 patients, soit approximativement par cancer, et sur la base des rapports relatifs précités :

C25- Tumeur maligne du pancréas : environ 10 000 cas

C34 -Tumeur des bronches et du poumon : environ 35 000 cas

C90- Myélome multiple : environ 5 000 cas

3.4. Sources de données

Pour conduire cette étude, nous sollicitons l'accès à la base de données du SNDS, avec un responsable de mise en œuvre : Real Data Consulting.

DONNEES A RECUEILLIR

Les données à recueillir dans ce cadre sont des données du profil démographique du patient, ses comorbidités et de son historique de traitements d'intérêt, les code d'ETEV et/ou d'hémorragies (cf 3.5 variables)

Notre étude se fondera uniquement sur les données du SNDS : base médico-administrative contenant l'ensemble des informations se rapportant aux dépenses remboursées par les différents régimes d'assurance maladie. Elle contient également des données de nature démographique (âge, sexe, statut vital), ainsi que pour les personnes exonérées du ticket modérateur, les diagnostics des affections de longue durée (ALD), codés selon la classification internationale des maladies (CIM-10). Ces données issues du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) sont chaînées aux données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) soit les séjours des patients hospitalisés dans les établissements publics et privés, diagnostics de sortie et actes médicaux réalisés durant le séjour. Les données sont également appariées à la base du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès (CépiDc) de l'Inserm.

Dans le cadre de notre étude, ces données chaînées du SNDS permettront de répondre aux objectifs :

- Les patients atteints de cancer inclus seront identifiés grâce aux diagnostics posés lors de séjours hospitaliers
- Outre l'âge et le sexe, le profil médical de ces patients sera établi à partir des ALD, des antécédents médicaux observés lors des 5 années précédentes (délivrances de traitements observées dans les mois précédant le diagnostic de cancer, autres diagnostics posés lors de séjours hospitaliers).
- La prise en charge du cancer sera décrite grâce aux actes de chirurgie, actes de radiothérapie, actes de chimiothérapie (GHM et traitement de la liste en sus, et délivrances en ville)
- Les délivrances de traitement, après la date index permettront d'identifier les traitements anticoagulants et anti-agrégants.
- Les séjours hospitaliers intervenant dans le suivi post inclusion
- Etant donnée le taux de mortalité élevé dans le cas spécifique des 3 cancers sélectionnés, les informations sur le statut vital des patients est indispensable pour comprendre le parcours de soin.

Aucun appariement avec d'autre base, étude de vraie vie ou registre externes au SNDS n'est envisagé dans le cadre de ce projet.

Points additionnels de la méthodologie grâce au retour d'expérience sur le projet EGB dans le parcours ville :

La méthodologie dans le protocole EGB pour constituer le groupe de patients atteints de « cancer (cas incidents 2016) ayant 1 ETEV » était basée sur l'identification de la délivrance d'un anticoagulant à dose curative prescrit à la suite d'un examen permettant de diagnostiquer l'ETEV (liste des examens validés par un expert). En pratique, nous avons observé qu'il est nécessaire de préciser la méthodologie initiale, pour les raisons suivantes :

- Des patients reçoivent des HBPM à dosages curatifs (en initiation, sans délivrance dans l'année précédente) cependant, ils n'ont pas d'examen identifié (peut être notamment du fait de la grande diversité des examens pouvant entraîner une découverte fortuite d'un ETEV en vraie vie)
- Les délivrances d'anticoagulants en ville ne coïncident pas systématiquement avec un examen, des délais de quelques jours sont observés sans que l'on puisse le justifier dans la base (les passages en SSR ne sont pas couverts par l'EGB et les HAD le sont que partiellement).

En résultante, 2 sous-groupes de patients seront constitutifs des analyses descriptives du groupe « cancer ayant 1 ETEV » dans le SNDS :

- Un sous-groupe de patients pour qui l'identification de l'ETEV répond strictement aux critères d'inclusion attendus : « **Groupe ETEV avéré** » (parcours hôpital et ville)
 1. Patients avec un diagnostic I26 (embolie pulmonaire) et/ou I80 (TVP) et/ou I82 (Autres embolies et thrombose veineuse) lors d'un séjour hospitalier (DP/DA/DR)
 2. Patients avec délivrance d'un anti-coagulant à dose curative, après examen ou dans les 2 jours suivants l'examen.

- Un sous-groupe de patients pour qui l'identification de l'ETEV répond partiellement aux critères d'inclusion attendus, mais pour lesquels un faisceau de présomptions « ETEV » est obtenu : « **Groupe ETEV suspecté** »

Il s'agit de cas de patients avec un nouveau traitement par anticoagulant à dose curative en 2018 (patients qui n'étaient pas traités à dosage curatif en 2017), sans examen ou à distance de l'examen de type echo-doppler ou scanographie.

Une remarque additionnelle : les patients ayant reçu avant l'initiation de dose curative d'un anticoagulant, un anticoagulant à dose prophylactique dans l'année qui précède le diagnostic de cancer, seront également inclus dans la cohorte.

Les patients poursuivant le même traitement par anticoagulant pour d'autres pathologies (ALD5, fibrillation atriale, et infarctus du myocarde) sont exclus du groupe « cancer ayant 1 ETEV ».

DONNEES CALCULEES A PARTIR DE LA BASE

Plusieurs variables seront calculées à partir des données extraites du SNDS :

- La durée des traitements (anticancéreux, anticoagulants, antiagrégants) : différence entre la dernière date de délivrance du traitement et la première délivrance (mois) en prenant en compte les initiations, les renouvellements, les arrêts (absence de délivrance de prescription >3 mois), les reprises de délivrance après un arrêt (>3 mois).
- L'incidence de l'ETEV, calculée sur un algorithme agrégé prenant en compte le parcours ville et hôpital : raison d'hospitalisation, examen de recherche de TVP/EP et la prescription en ville des anticoagulants à dose curative
- Le délai des séjours hospitaliers pour ETEV : différence entre la date d'entrée et la date de sortie des hospitalisations (jours), incluant le cas échéant le passage en HAD.

- Le délai (en mois) de survenue de l'EVEV : différence entre la date de 1^{er} diagnostic de cancer et la date de 1^{er} EVEV (selon l'algorithme prédéfini)
- Les durées de délivrances de traitements par anticoagulants pourront être recalculées le cas échéant avec les durées d'hospitalisation pour EVEV. Dans tous les cas, ces durées seront établies sur la base de la délivrance.

DONNEES MANQUANTES

L'étude ne s'appuie que sur les données du SNDS, les valeurs manquantes et /ou aberrantes seront documentées, et non imputées.

3.5. Variables

Les données nécessaires à la conduite du projet sont les suivantes :

PROFIL PATIENT ET HISTORIQUE MEDICAL D'INTERET A L'INCLUSION :

- Âge
 - Par tranche d'âge (<40, 40-55 ans ; 55-65 ; 65-75 ; >70 ans)
 - Avec un sous- groupe de patients âgés de 70 ans et plus
- Sexe :
 - Homme
 - Femme
- Type de cancer (CIM-10)
 - Cancer du Poumon et des bronches (C-34*)
 - Cancer du Pancréas (C-25*)
 - Myélome (C-90*)
- Identification d'un statut métastatique (C-77 à C-80)
- Co diagnostic de cancer (tout cancer) à la date index
- Décès dans la période d'observation
 - Mois et année du décès
 - Raison du décès (via CapiDC)
- Soins palliatifs (GHM 23Z02T et 23Z02Z)
- Antécédents médicaux sur les 5 années précédant la date index d'inclusion des cas dans la cohorte :
 - Insuffisance rénale chronique (patients avec codes CIM10 N17-19 lors d'hospitalisation ou patients en ALD 5)
 - Antécédent d'AVC, AIT et hémorragies vasculaires (I-60* à I-63)

- Pathologies des artères coronaires et infarctus du myocarde I-21*
- Antécédents d'hémorragies (autre que cérébro-vasculaire) (R-58, D-68)
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (I73.9)
- Diabète
 - Type I (E-10*)
 - Type II (E-11)
 - ALD-8
- Hypertension artérielle (HTA) (I-10)
- Fibrillation atriale (I481 et I482)
- Maladie d'Alzheimer (F-00*); et ALD 15 (Maladie D'Alzheimer et autres démences)
- Symptômes et signes relatifs aux fonctions cognitives et à la conscience, autres et non précisés (CIM610 : R418)
- Antécédents d'ETEV (TVP/EP)
- Les historiques d'anti-agrégants (molécule, dose, durée reconstituée du traitement, sur la base des délivrances)
 - Acide salicylique, spécifiquement dans le myélome (recommandations AFSOS)
 - Clopidogrel
 - Clopidogrel+ acide salicylique
 - Ticagrelor
 - Prasugrel
- Les historiques d'anticoagulants (molécule, doses, durée reconstituée du traitement, sur la base des délivrances)
 - AVK : l'acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®), la warfarine (Coumadine®) et la fluindione (Previscan®).
 - AOD : l'apixaban (Eliquis®), le rivoraxaban (Xarelto®) et le dabigatran (Pradaxa®)
 - HNF : les héparines calcique et sodique
 - HBPM : L'énoxaparine (Lovenox®) et ses biosimilaires, la tinzaparine (Innohep®), le daltéparine (Fragmine®), la nadroparine calcique (Fraxodi/ Fraxiparine®)
 - Le fondaparinux (Arixtra®)

ELEMENTS COLLECTES A PARTIR DE LA DATE INDEX ET DANS LE SUIVI (post inclusion des cas)

- Survenue de nouvelles comorbidités d'intérêt :
 - Identification d'un statut métastatique (C-77 à C-80)

- Insuffisance rénale chronique (patients avec codes CIM10 N17-19 lors d'hospitalisation ou patients en ALD 5)
 - Antécédent d'AVC, AIT et hémorragies vasculaires (I-60* à I-63)
 - Pathologies des artères coronaires ; infarctus du myocarde I-21*,
 - Hémorragies (autre que cérébro-vasculaire) (R-58, D-68)
 - Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (I73.9)
 - Diabète (Type I (E-10*) Type II (E-11) ALD-8
 - Hypertension artérielle (HTA) (I-10)
 - Fibrillation atriale (I481 et I482)
 - Maladie d'Alzheimer (F-00*); et ALD 15 (Maladie D'Alzheimer et autres démences)
 - Symptômes et signes relatifs aux fonctions cognitives et à la conscience, autres et non précisés (CIM610 : R418)
 - Prescription d'érythropoïétine (EPO)
- Traitements de chimiothérapie initiés après le diagnostic (GHM, actes, produits de la liste en sus et médicaments délivrés en ville) :
 - Molécule (classe, nom) délivrée en ville, doses
 - Produits de la liste en sus délivrés à l'hôpital
 - GHM chimiothérapie
 - Durée de chimiothérapie (écart entre 1^{er} date et dernière date identifiée via les GHM ou les délivrances)
- Actes de chirurgie, après le diagnostic
 - En différenciant si possible 2 groupes sur la base des actes CCAM enregistrés
 - Ouverte/ invasive
 - Fermée/ non invasive
 - Séjour HAD
- Les prescriptions d'anti-agrégants (molécule, doses, durée reconstituée du traitement, sur la base des délivrances des traitements)
 - Acide salicylique
 - Clopidogrel
 - Clopidogrel+ acide salicylique
 - Ticagrelor
 - Prasugrel
- Les prescriptions d'anticoagulants (molécule, doses, durée reconstituée du traitement, sur la base des délivrances et somme des traitements journaliers)

- AVK : l'acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®), la warfarine (Coumadine®) et la fluindione (Previscan®).
- AOD : l'apixaban (Eliquis®), le rivoraxaban (Xarelto®) et le dabigatran (Pradaxa®)
- HNF : Les héparines calcique et sodique
- HBPM : L'énoxaparine (Lovenox®) et ses biosimilaires, la tinzaparine (Innohep®), le daltéparine (Fragmine®), La nadroparine calcique (Fraxodi/ Fraxiparine®)
- Le fondaparinux (Arixtra®)
- L'Acide salicylique dans le myélome
- Modalités de prescription des anti-coagulants :
 - Changement de dosage au cours de période
 - Description des switches (molécules, dosages, durée)
 - Modalités des renouvellement (prescripteur, dosage, durée)
- Les caractéristiques des prescripteurs de traitement des anticoagulants :
 - Spécialités pour les libéraux
 - Statut (ville ou hospitalier)
- Passage aux urgences (par le forfait CCAM « urgences »)
- Dénutrition (E-40 à E-46)
- La survenue d'EDEV (Codes I26, I80 et I82)
 - Hospitalisations pour motif de TVP/EP et Date d'hospitalisation pour TVP/EP
 - Nombre d'hospitalisations avec TVP/EP (1^{er} EDEV + récidives)
 - Codes CIM-10 en DP/ DR ou DAS : I80 et I82* et/ou I26*
 - GHM codés
 - Prise en charge en ville de la TVP
 - Acte CCAM d'échodoppler ou de scanographie identifié en ville couplé à une délivrance d'anticoagulant à dose curative pour identifier les 1^{er} EDEV et les éventuelles récidives
 - Nombre de consultations chez des libéraux associés à un acte CCAM échodoppler ou de scanographie et un traitement anticoagulant à dose curative et un traitement anticoagulant pour identifier EDEV et les récidives

3.6. Préparation de données

L'étude ne s'appuie que sur les données du SNDS, les valeurs manquantes et/ou aberrantes seront documentées, mais non imputées.

3.7. Méthodes, traitements et analyses des données

METHODOLOGIE GENERALE

L'objectif principal de l'étude consiste en une analyse descriptive des groupes de patients incidents pour chacun des cancers sélectionnés (Cancer du poumon, cancer du pancréas, Myélome). Les variables qualitatives seront décrites pour chaque groupe et pour l'ensemble de la population par cancer, à l'aide des statistiques descriptives suivantes : l'effectif, la fréquence ainsi que les données manquantes. Les variables quantitatives seront décrites pour chaque groupe et pour l'ensemble de la population par cancer, à l'aide des statistiques descriptives suivantes : l'effectif, la moyenne, l'écart-type, la médiane, le minimum et le maximum, l'intervalle interquartile ainsi que les données manquantes. Toutes les analyses statistiques seront effectuées au moyen du logiciel SAS, version 9.4 ou ultérieure. Pour chaque cancer, les analyses comprendront : les profils des patients inclus, leurs antécédents et les comorbidités d'intérêt décrites ci-dessus. Des sous-groupes d'intérêt seront constituées afin de comparer les traitements par anticoagulants, l'ETE, l'hémorragie dans le parcours des patients. Toutes les analyses du parcours de soin du patient seront réalisées en regard du statut vital du patient. Les résultats seront présentés au moyen de courbes de survie (sous formes de courbes de Kaplan-Meier), par diagnostic de cancer.

Le projet est descriptif. Des comparaisons entre les parcours de soins ne nous semblent pas pertinentes à ce stade, car celles-ci comporteraient des biais importants. En effet, les différents groupes de patients et notamment ceux reflétant la prise en charge du cancer par chimiothérapie ou onco-chirurgie sont des populations de patients extrêmement hétérogènes dans leur sévérité d'atteinte et dans leur profil de risque d'ETE à l'inclusion. Il n'est pas pertinent avant de comprendre mieux ces populations de patients (par le présent projet notamment), de mesurer l'impact sur la morbi-mortalité dans la cohorte générale. Certaines analyses comparatives de sous-groupes sont prévues dans les objectifs secondaires.

COÛTS DU TRAITEMENT DE L'ETE

Les coûts de l'ETE dans la population par type de cancer seront valorisés en prenant en compte les consultations/hospitalisations ayant conduit à la prescription/renouvellement d'anticoagulants chez les différents praticiens et le coût de traitements. La valorisation économique se fera selon une perspective Assurance Maladie pour l'ensemble des variables :

- Tarifs des consultations au 1er janvier 2018
- Tarifs T2A 2018 auxquels seront éventuellement rajoutés les honoraires du secteur privé estimés dans l'Etude Nationale de Coûts à méthodologie Commune du secteur MCO (ENCC 2016)
- Coûts des traitements à partir du montant remboursé par unité par l'Assurance Maladie en 2019 (base Medic'AM 2018)
- Tarifs des actes CCAM au 1^{er} janvier 2018
- Tarif des soins infirmiers au 1^{er} janvier 2018

Un coût total annuel par patient sera calculé en sommant les dépenses de chaque poste de consommation

(consultations, pharmacie, hospitalisations) et en rapportant le tout à la durée de suivi de chaque patient.

DEFINITION DE « CASE CONTROLE » SUR LA SURVENUE DES ETEV, ET DE L'HEMORRAGIE

Afin de présenter l'impact de la prise en charge sur le risque de survenue des ETEV, tout en neutralisant d'autres paramètres qui pourraient impacter cet évènement, tels que : la nature du diagnostic de cancer, l'âge, les comorbidités, des co-traitements par anti-agrégants, la sévérité de la maladie (et notamment le stade métastatique), le parcours de soins (chirurgie/ chimiothérapie), un groupe de cas contrôle sera définis pour chaque sous-groupe étudié. Les différences seront présentées en valeur absolue, pourcentage, moyenne et médiane.

3.8. Limites de l'étude

Le projet utilisant une base médico-administrative, les biais inhérents à cette méthodologie s'appliqueront au projet. Lors de l'inclusion des cas patients : certains patients pris en charge pour leur cancer en ville et ne recevant pas de diagnostic de cancer à l'occasion d'un séjour hospitalier et pour lesquels les traitements n'apporteraient pas d'information qualifiante, seront exclus des analyses. Nous anticipons ce biais comme ayant un faible impact. De façon centrale, il est raisonnable d'anticiper une sous-estimation du diagnostic d'ETEV (due aux limites de codage dans les GHM). De même, la délivrance d'anticoagulant sera sous-estimée pour les mêmes raisons (certains étant délivrés intra GHS). Dans ce cas, des reclassements de patients dans les sous-groupes ETEV/ sans ETEV pourrait être nécessaire grâce au suivi des prescriptions en ville disponibles de façon exhaustive. La durée de traitement est extrapolée aux durées couvertes par les délivrances et pourra être sous -estimée ou sur-estimée dans certains parcours de patient. D'autre part, du fait des critères d'inclusions de l'étude, ne seront pas pris en compte les ETEV révélateurs du diagnostic de cancer (et survenant avant l'inclusion des cas).

3.9. Calendrier prévisionnel et faisabilité du projet

- Rédaction du protocole scientifique et sa validation par le conseil scientifique de l'étude : 21/10/2021.
- Avis CESREES : ~ 18/12/2021
- Avis de la CNIL : ~ 28/02/2022
- Signature de la convention: ~ 30/04/2022
- Accès aux données : ~ 30/06/2022.
- Analyses des données et validation des résultats par le conseil scientifique de l'étude : ~ entre juillet et décembre 2022
- Rédaction et validation du rapport scientifique : Premier semestre 2023
- Publication des résultats : ~2023/2024 (des analyses supplémentaires pourraient être demandées par les comités de revue des publications scientifiques).

Le responsable de mise en œuvre, la société Real Consulting Data, est spécialisée dans le traitement des données

de santé : Andréa Dagry, analyste statisticienne et Jean-Luc Gaudry, chef de projet ont mené plusieurs projets complexes sur le PMSI dans la cadre de projets sous méthodologie de référence MR-06 ou MR-05.

Toute l'équipe projets (Responsable de traitement, Experts et responsable de la mise en œuvre) impliquée dans cette nouvelle étude a également été impliquée dans un projet mené sur l'EGB en 2020-2021 sur le même sujet (projet EGB 772925 – Maladie thromboembolique et cancer). A l'occasion de ce projet l'équipe a pu évaluer l'intérêt d'une étude plus robuste et à plus grande échelle sur le SNDS, mais les méthodologies de constitution de la population, de description des populations et du parcours de soin ont été testées sur l'EGB.

4. PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE, SÉCURITÉ ET CONFIDENTIALITÉ DES DONNÉES

(Section destinée à la CNIL)

4.1. Respect des droits des personnes concernées

INFORMATION DES PATIENTS ET PROTECTION DE LEURS DROITS

Non applicable : le protocole est exécuté dans le respect des règles du SNDS pour l'extraction et les analyse dans la base du SNDS. Si les patients souhaitent faire valoir leurs droits, ils devront donc en faire la demande auprès de leur Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) de rattachement, conformément à l'article 111 du décret d'application de la loi Informatique et Libertés. Cette procédure est détaillée sur le site <https://www.snds.gov.fr/SNDS/Protection-de-la-donnee>.

INFORMATION INDIVIDUELLE DES PATIENTS

Non applicable

RESPECT DU DROIT DES PERSONNES

Non applicable : Il s'agit uniquement de données pseudonymisées

4.2. Confidentialité et sécurité des données

4.2.1. Gestion du risque de réidentification

Pour le SNDS :

- Les données du SNDS sont pseudonymisées et ne contiennent aucune donnée directement identifiante. L'identifiant patient utilisé est dérivé du NIR de manière irréversible par applications successives des différentes fonctions de pseudonymisation ;
- Parmi les variables quasi-identifiantes, les suivantes sont généralisées :
 - La date de naissance est tronquée pour ne conserver que l'année et le mois ;
 - L'adresse de résidence est généralisée au code commune.

Pour répondre aux objectifs du projet, nous souhaitons accéder aux données quasi-identifiantes suivantes :

- Dates de soin (jour + mois + année) afin de suivre précisément le parcours de soin du patient aussi bien dans la prise en charge de son cancer que de ses éventuels évènements thromboemboliques
 - Mois et année de décès du patient afin de pouvoir saturer le parcours de patient pour les patients suivis
- Le SNDS ne contient aucune donnée liée à l'affiliation ethnique, politique, religieuse, philosophique ou syndicale, ni donnée génétique, ni donnée biométrique, ni donnée sur la vie ou l'orientation sexuelle.

4.2.2. Support de données

Les données du SNDS seront extraites par la CNAM et rendues accessibles au Responsable de la Mise en oeuvre (Real Consulting Data) via le portail SNDS.

Toutes les analyses se feront sur l'espace projet sécurisé accessible aux personnes habilitées seulement. Aucune donnée individuelle ne sera enregistrée en dehors de la plateforme. Seuls les résultats seront exportés sous forme de tableaux et de graphiques. L'accès au portail se fera par un analyste des données expérimenté, habilité à accéder aux données du SNDS.

4.2.3. Circuit des données en cas d'appariement

NA

5. ANNEXES

Expression de besoins SNDS

Création : 21/10/2021

Version : 21/10/2021

Statut : X Soumis CESREES / X Soumis CNIL

Spécifications générales de la demande :

- **Titre du projet** : EXPLORATION DE LA PRISE EN CHARGE DES EVENEMENTS THROMBO-EMBOLIQUES VEINEUX (ETEVE) ET DE LEUR PREVENTION, CHEZ LE PATIENT ATTEINT DE CANCER DU POU MON ET DES BRONCHES, DE CANCER DU PANCREAS OU DE MYELOME (CAS INCIDENTS) EN 2018, EN FRANCE
- **Version du protocole** : protocole CAT SNDS V1_21102021
- **Description des populations faisant l'objet de la mise à disposition par la Cnam** :
(population(s) à extraire par la Cnam par ciblage ou appariement, population témoin, intersection entre les populations...)
Patients nouvellement diagnostiqués en 2018 au cours d'un séjour hospitalier pour cancer du pancréas, tumeur des bronches et du poumon ou myélome multiple.

Acronyme du projet : [Acronyme]

N° de dossier TPS :

Date de l'avis du CESREES :

Numéro de demande CNIL : [N°]

- N° et date de l'autorisation CNIL : [N°], [date]

ou - Autorisation tacite : [date]

<p>L'identité du ou des responsables du traitement (RT)</p>	<p><u>Responsable(s) du traitement :</u></p> <p>Organisme ou Société : LEO PHARMA</p> <p>Adresse postale : 2 rue René Caudron</p> <p>78 960 Voisins le Bretonneux</p> <p>Représenté par :</p> <p>Nom, Prénom : JAEGLE Christophe</p> <p>Fonction : Directeur Communication, Affaires Publiques et Economiques</p> <p>Adresse mail : cjifr@leo-pharma.com</p> <p>N° Tél : 01 30 14 40 00</p>
<p>L'identité de l'éventuel responsable de la mise en œuvre du traitement de données (RMOT) – <i>laboratoire de recherche ou bureau d'études</i></p>	<p><u>Responsable de la mise en œuvre du traitement :</u></p> <p>Organisme ou Société : REAL CONSULTING DATA</p> <p>Adresse postale : 11-19 rue de la Vanne Soparq Bat. C</p> <p>92 120 Montrouge</p> <p>Représenté par :</p> <p>Nom, Prénom : SARFATI Bruno</p> <p>Fonction : Président Directeur Général</p> <p>Adresse mail : bruno.sarfati@realconsultingdata.com</p> <p>N° Tél : 09 72 88 80 39</p>
<p>L'identité du contact opérationnel</p>	<p><u>Contact opérationnel :</u></p> <p>Nom, Prénom : GAUDRY Jean-Luc</p> <p>Organisme ou Société : REAL CONSULTING DATA</p> <p>Adresse mail : jeanluc.gaudry@realconsultingdata.com</p> <p>N° Tél : 09 72 88 80 39</p>
<p>Autorisation de traitement des données</p>	<p>Composantes de la base principale du SNDS autorisées et années d'extraction autorisées :</p> <p>X DCIR (Assurance Maladie), Années : 2013 à 2020</p> <p>X PMSI (ATIH), Années : 2013 à 2020</p>

	<p>X Causes médicales de décès (CépiDc), Années : 2018 à 2020</p> <p>Durée d'accès aux données autorisée : durée du projet</p>
Fréquence de traitement	<p>X Unique</p> <p><input type="checkbox"/> Plurielle : préciser la fréquence :</p>
<p>x Ciblage</p> <p>Et/ou</p> <p><input type="checkbox"/> Appariement</p>	<p><u>En cas de ciblage :</u></p> <p>- Critères de ciblage (préciser : régimes AM, code(s) CIM10, tranches d'âges, code(s) ATC/CIP, périmètre géographique,...) :</p> <p>Patients recevant en 2018 au cours d'un séjour hospitalier au moins l'un des diagnostics de cancer parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • C25-tumeur maligne du pancréas • C34-Tumeur maligne des bronches et du poumon • C90-Myélome multiple et tumeurs malignes associées <p>Que ce soit en diagnostic Principal, Associé ou Relié.</p> <p>Parmi ces patients, ceux ayant déjà reçu au moins un diagnostic de cancer parmi les codes allant de C00 à C96 entre 2013 et 2017 en diagnostic Principal, Associé ou Relié seront exclus afin de ne sélectionner au final que des patients nouvellement diagnostiqués avec un cancer d'intérêt (C25/C34/C90) en 2018</p> <p>- Période de ciblage : année 2018</p> <p>- Volume estimé (Nombre d'individus/de cas ciblés, par population le cas échéant) :</p> <p>Selon le nombre de cas incidents déclarés en ALD en 2018 pour chacun des cancers, un nombre total d'individu avoisinant les 50 000 patients incidents est attendu</p> <p><u>En cas d'appariement :</u> NA</p> <p><input type="checkbox"/> Appariement indirect</p> <p>Effectif de la population à apparier :</p> <p><input type="checkbox"/> Appariement direct (préciser le référent technique autorisé à transmettre les NIR) :</p> <p>Nom, Prénom :</p> <p>Organisme ou Société :</p> <p>Adresse mail :</p>

	<p>N° Tél :</p> <p>Effectif de la population à apparier :</p>
<p>Identifiants potentiels souhaités</p>	<p><input type="checkbox"/> Années et mois de naissance</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Date de soin (jour + mois + année)</p> <p><input type="checkbox"/> Date du décès (jour + mois + année)</p> <p><input type="checkbox"/> Commune de résidence</p> <p><input type="checkbox"/> Commune de décès</p>
<p>Champ d'extraction et périodes à extraire</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Données de consommations individuelles (DCIR), Période : 2013 à 2020</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Référentiel médicalisé (IR_IMB_R) (la période sera alignée sur celle de DCIR)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Données d'hospitalisation (PMSI, champs à préciser), Période :</p> <p style="padding-left: 40px;"><input checked="" type="checkbox"/> PMSI-MCO</p> <p style="padding-left: 40px;"><input checked="" type="checkbox"/> PMSI-HAD</p> <p style="padding-left: 40px;"><input checked="" type="checkbox"/> PMSI-SSR</p> <p style="padding-left: 40px;"><input type="checkbox"/> PMSI-RIM-P</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Causes de décès, Période : 2018 à 2020</p> <p><input type="checkbox"/> Autres :</p> <p style="padding-left: 40px;"><input checked="" type="checkbox"/> Référentiel Pharmacie (IR_PHA_R)</p>

Modalités de restitution (en fonction de l'autorisation CNIL)

Système fils du SNDS

Gestionnaire du système fils

Organisme ou Société :

Adresse postale :

Représenté par :

Nom, Prénom :

Fonction :

Adresse mail :

N° Tél :

Personne référente pour la réception des données

Nom, Prénom :

Adresse mail :

N° Tél :

Modalités de restitution des données :

Disque dur (capacité en fonction de la volumétrie)

Chiffrement des données à partir d'une clé GnuPg

Plate-forme de téléchargement sécurisé (compatible Cnam)

Format des Données restituées :

SAS

CSV

**homologué au référentiel de sécurité*

Espace projet sous le portail SNDS

Dans un libname SAS via le profil SNDS n°117 :

DMXKETE*V*

Espace projet accessible aux seules personnes habilitées

**DMX suivi de 5 caractères maximum*

Bibliographie

- i. Haddad *et al.* Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombosis Research* 2005
- ii. Mason C. Venous thromboembolism: a chronic illness. *J Cardiovasc. Nurs.* 2009 ;24(6 Suppl):S4-7
- iii. Wun T *et al.* Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Hematol* 2009
- iv. Heit JA *et al.* Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160:809–815
- v. AFSSAPS – Recommandations de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Disponible sur https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e0d9dde31597a32d4f5c315a7690521.pdf. Consulté le 05 juillet 2019
- vi. Noble S *et al.* Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010
- vii. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000; 343:1846–1850
- viii. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer.* 2005;104:2822–2829
- ix. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 632–4.
- x. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM *et al.* A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery. *Annals of surgery* 2006;243(1):89-95
- xi. Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, White RH. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 1;24(7):1112-8.
- xii. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group *et al.* (2007) Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 110:1376–1384
- xiii. Monreal M, Falga´ C, Valle R, Barba R, Bosco J, Beato JL, Maestre A. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE registry. *Am J Med* 2006; 119: 1073–9.

xiv. Sohal AS, Gangji AS, Crowther MA, Treleaven D. Uremic bleeding: Pathophysiology and clinical risk factors. *Thromb Res* 2006; 118: 417–22

xv. Scotté F, Leroy P, Chastenot M, Aumont L et al. Treatment and Prevention of Cancer-Associated Thrombosis in Frail Patients: Tailored Management. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 7;11(1). pii: E48. doi: 10.3390/cancers11010048

xvi. INCa. Recommandations : Méthode traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse, prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter. 2008

xvii. AFSOS. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie. 2016

xviii. HAS – Commission de la Transparence. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport_reev_aco_cteval234.pdf. Consulté le 05 juillet 2019

xix. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. *Revue des maladies respiratoires* 2019 ;36 :249-283

xx. Farge D, *et al.* International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet* 2016 oct;17(10):e452-e466.

xxi. Lyman G, *et al.* Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *American Society of Clinical Oncology* 2013; vol 31: 17: 2189-2205.

xxii. NCCN Guidelines. Cancer-associated venous thromboembolic disease. 2018

xxiii. AFSOS 2021. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie. 2021

ⁱ Haddad *et al.* Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombosis Research* 2005

ⁱⁱ Mason C. Venous thromboembolism: a chronic illness. *J Cardiovasc. Nurs.* 2009 ;24(6 Suppl):S4-7

ⁱⁱⁱ Wun T *et al.* Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Hematol* 2009

^{iv} Heit JA et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160:809–815

v AFSSAPS – Recommandations de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Disponible sur https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e0d9dde31597a32d4f5c315a7690521.pdf. Consulté le 05 juillet 2019

vi Noble S *et al.* Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010

vii Sorensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000; 343:1846–1850

viii Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer.* 2005;104:2822–2829

ix Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 632–4.

x Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM *et al.* A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery. *Annals of surgery* 2006;243(1):89-95

xi Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, White RH. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 1;24(7):1112-8.

xii Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group *et al* (2007) Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 110:1376–1384

xiii Monreal M, Falga' C, Valler R, Barba R, Bosco J, Beato JL, Maestre A. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE registry. *Am J Med* 2006; 119: 1073–9.

xiv Sohal AS, Gangji AS, Crowther MA, Treleaven D. Uremic bleeding: Pathophysiology and clinical risk factors. *Thromb Res* 2006; 118: 417–22

xv Scotté F, Leroy P, Chastenot M, Aumont L *et al.* Treatment and Prevention of Cancer-Associated Thrombosis in Frail Patients: Tailored Management. *Cancers (Basel).* 2019 Jan 7;11(1). pii: E48. doi: 10.3390/cancers11010048

xvi INCa. Recommandations : Méthode traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse, prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter. 2008

xvii AFSOS. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie. 2016

^{xviii} HAS – Commission de la Transparence. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport_reev_aco_cteval234.pdf. Consulté le 05 juillet 2019

^{xix} Farge D, *et al.* International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet* 2016 oct;17(10):e452-e466.

^{xx} Lyman G, *et al.* Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *American Society of Clinical Oncology* 2013; vol 31: 17: 2189-2205.

^{xxi} NCCN Guidelines. Cancer-associated venous thromboembolic disease. 2018

^{xxi} AFSOS 2021. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie. 2021