

Estimation du risque de cancer chez les patients traités par insuline en France

Résultats préliminaires

~

Etude de cohorte réalisée à partir des données d'exposition et d'Affection de Longue Durée (ALD) de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB)

1. INTRODUCTION

- ✓ En raison d'un risque potentiel de cancer chez les patients diabétiques traités par Insuline Glargine (Lantus®), et en attente des résultats des études pharmaco-épidémiologiques internationales incluses dans le PGR, le laboratoire Sanofi-Aventis, suite à une demande de la HAS, a confié au Service de Pharmacologie de l'Université de Bordeaux la réalisation d'un programme d'études visant à estimer l'incidence de cancer chez les patients traités par Lantus® comparativement à un autre analogue (AA) et à l'Insuline Humaine (IH) à partir des données de l'Assurance Maladie (échantillon EGB).
- ✓ Ce programme d'études comprend deux études :
 - Etude 1 : étude de cohortes de patients traités par insuline dont l'objectif est d'estimer le risque de cancer ;
 - Etude 2 : étude cas-témoins nichée dans une cohorte de patients traités par insuline dont l'objectif est d'évaluer les facteurs de risque associés à la survenue d'un cancer.
- ✓ Une étude préliminaire sur la faisabilité de ce programme a été réalisée. Le rapport de cette étude a été remis au laboratoire le 21/12/2010.
- ✓ Les diapositives suivantes décrivent l'étude 1 (restreinte au Lantus® et IH).

2. OBJECTIF DE L'ETUDE DE COHORTES

- ✓ Estimer le risque de cancer chez les patients traités par insuline (Lantus® seul, IH seule, AA seul, insulines associées).

3. METHODE

3.1. Source de données

- ✓ L'EGB est un échantillon représentatif au 1/97^{ème} de l'ensemble des assurés sociaux français du régime général, soit plus de 600 000 bénéficiaires avec leurs données de remboursement de soins.
- ✓ L'EGB contient des informations anonymes sur :
 - les caractéristiques démographiques des bénéficiaires
 - les prestations de soins de ville remboursées et individualisées
 - les indemnités journalières
 - les ALD avec le code ALD concerné et les codes CIM10 associés.

3.2 Définition des populations

- ✓ Population d'étude : tous les patients de l'EGB ayant au moins deux remboursements d'insuline entre le 01/01/2003 et le 31/12/2009.

- ✓ Population analysée : patients de la population d'étude
 - âgés ≥ 18 ans
 - sans ALD cancer avant la 1^{ère} délivrance d'insuline
 - dont la 1^{ère} délivrance d'insuline n'a pas lieu les mêmes mois et année que le décès
 - sans année de non consommation de soins d'après les données de l'EGB.

3.3 Définition des cohortes

- ✓ Selon la prise en compte de la 1^{ère} délivrance d'insuline (insuline d'intérêt)
 - Patients incidents : patients ayant au moins 6 mois de consommation de soins sans insuline avant la 1^{ère} délivrance d'insuline connue dans l'EGB.
 - Patients non incidents : patients n'ayant pas 6 mois de consommation de soins sans insuline avant la 1^{ère} délivrance d'insuline connue dans l'EGB.
 - Patients prévalents : patients incidents + non incidents.
- ✓ Selon la prise en compte des délivrances d'insuline au cours du suivi
 - Patients purs : patients n'ayant eu que des délivrances de l'insuline d'intérêt.
 - Patients presque purs : patients ayant au moins 12 délivrances d'insuline au cours de la période d'exposition et au moins 80% de la durée d'exposition sous une même insuline sans interruption.
 - Patients purs ou presque purs : patients purs + presque purs.
- ✓ Cohortes analysées
 - Patients incidents purs
 - Patients incidents purs ou presque purs
 - Patients prévalents purs
 - Patients prévalents purs ou presque purs.

3.4. Définition des périodes

- ✓ Période d'étude : de la 1^{ère} délivrance d'insuline au 30/06/2010 (date de point).
- ✓ Période d'exposition : de la 1^{ère} délivrance d'insuline à la dernière délivrance durant la période d'étude + 28 jours (soit la durée d' une prescription).

3.5. Données extraites

Les extractions ont été effectuées à partir des données disponibles dans l'EGB entre le 01/10/2010 et le 31/01/2011. Pour chaque patient, les données suivantes pour les années 2003 à 2010 ont été extraites :

- données démographiques (sexe, date de naissance, date de décès)
- ALD survenues jusqu'au 30/06/2010 (code(s) ALD 30, date d' entrée en ALD, codes CIM10 associés)
- données de délivrances (traitements, nombre de boîtes délivrées, date de délivrance, spécialité du médecin prescripteur)
- données de consultations médicales et examens biologiques.

4. ANALYSE DES DONNEES

La gestion des données et l'analyse statistique ont été réalisées avec le logiciel SAS (SAS Institute, version 9.2, North Carolina, USA) suivant un plan d'analyse statistique détaillé.

4.1. Analyse descriptive

Cette analyse comporte :

- ✓ Une description des caractéristiques des patients selon leur 1^{ère} délivrance d'insuline (données décrites dans le rapport statistique, non présentés dans cette synthèse) ;
- ✓ Au sein des 2 cohortes étudiées ici (Lantus® et IH)
 - Une description des caractéristiques des patients (incidents purs, incidents purs ou presque purs, prévalents purs, prévalents purs ou presque purs) ;
 - Une estimation du risque de survenue des évènements :
 - survenue d'ALD cancer, survenue d'ALD cancer ou de décès.
 - des comparaisons ajustées de l'incidence des évènements (*modèles de Cox avec graphiques type Forest Plot*).

4.2. Analyse de survie

✓ **Modèle des risques proportionnels de Cox (modèles de survie)**

- Les comparaisons et la recherche des facteurs associés à la survenue d'un cancer et d'un cancer ou du décès selon l'exposition au Lantus ou à l'IH ont été conduits en utilisant le modèle des risques proportionnels de Cox, (modélisations pas à pas descendante et ascendante).
- Définition des variables étudiées
 - Variables à expliquer : délais de survenue d'ALD cancer d'une part, et de survenue d'ALD cancer ou de décès d'autre part.
 - Variables explicatives :
 - variable d'intérêt : type d'insuline (Lantus® ou IH), systématiquement forcée
 - Variables d'ajustement : âge du patient à la 1^{ère} délivrance d'insuline, sexe, statut incident/non incident (uniquement chez prévalents), type de diabète, ancienneté du diabète, au moins une autre ALD que cancer ou diabète avant la 1^{ère} délivrance d'insuline, au moins une autre ALD que cancer ou diabète au cours de la période de suivi, ratio entre le nombre de délivrances d'insuline observé et le nombre de délivrances théorique au cours de la période de suivi (nombre de délivrance théorique = durée de la période d'exposition observée / 28 jours).

✓ Définition du délai de survenue d'évènements

■ Délai de survenue durant la période d'exposition

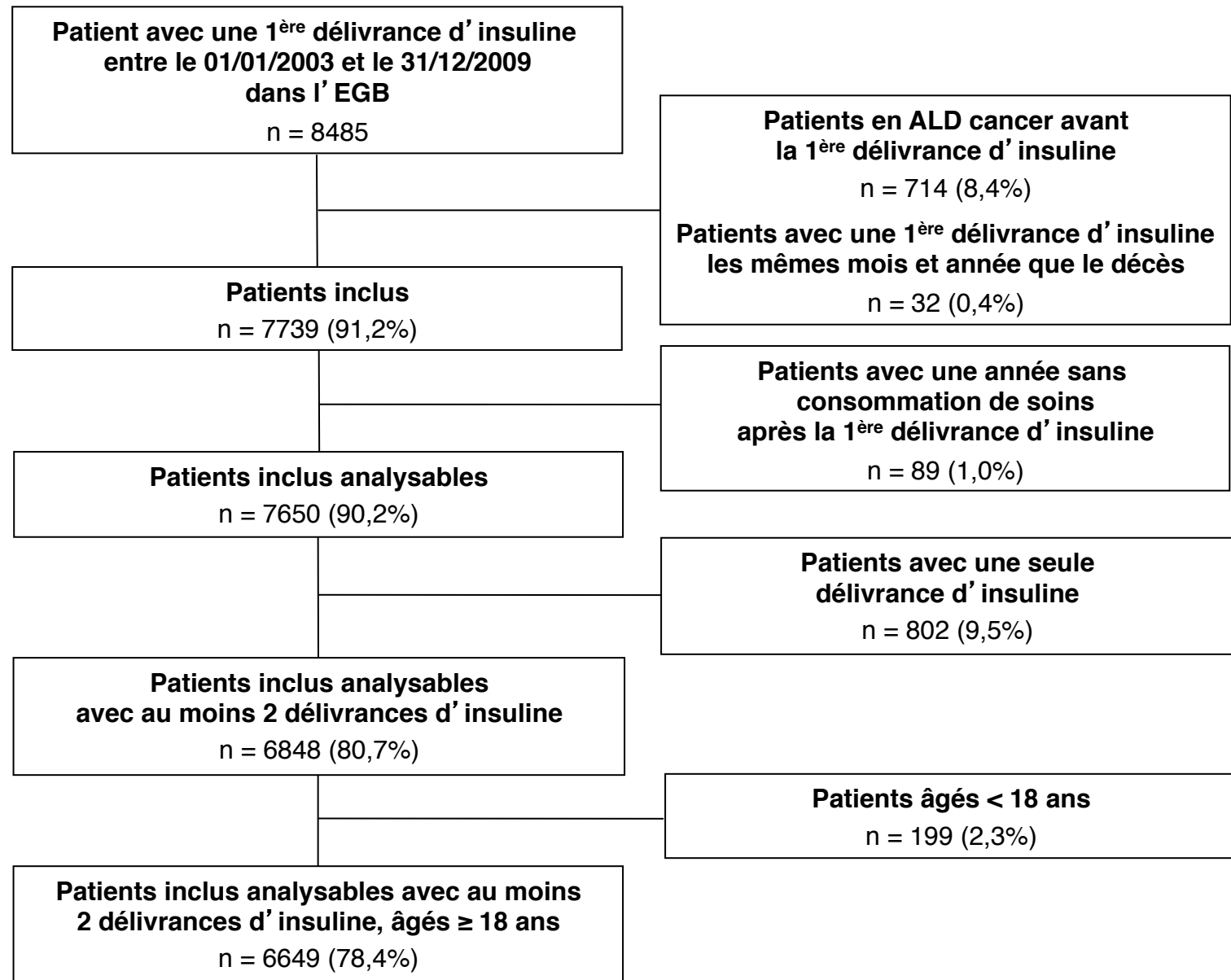
- Date de point : 30/06/2010
- Période d'exposition : de la 1^{ère} délivrance d'insuline à la dernière délivrance durant la période d'étude + 28 jours
- Si plusieurs évènements, prise en compte du 1^{er} événement (cancer, cancer ou décès)
- Délai de survenue de l'évènement = date de mise en ALD au cours de la période d'exposition - date de début de la période d'exposition.

■ Délai de survenue durant la période d'exposition + 2 ans

- Date de point : 30/06/2010
- Période à risque d'évènement : de la 1^{ère} délivrance d'insuline à la dernière délivrance + 28 jours + 730 jours
- Si plusieurs évènements, prise en compte du 1^{er} événement (cancer, cancer ou décès)
- Délai de survenue de l'évènement = date de mise en ALD au cours de la période d'exposition - date de début de la période à risque d'évènement.

5. PRINCIPAUX RESULTATS

5.1. Effectifs analysés



5.2. Principales caractéristiques des patients purs et des patients purs ou presque purs selon le statut incident ou prévalent

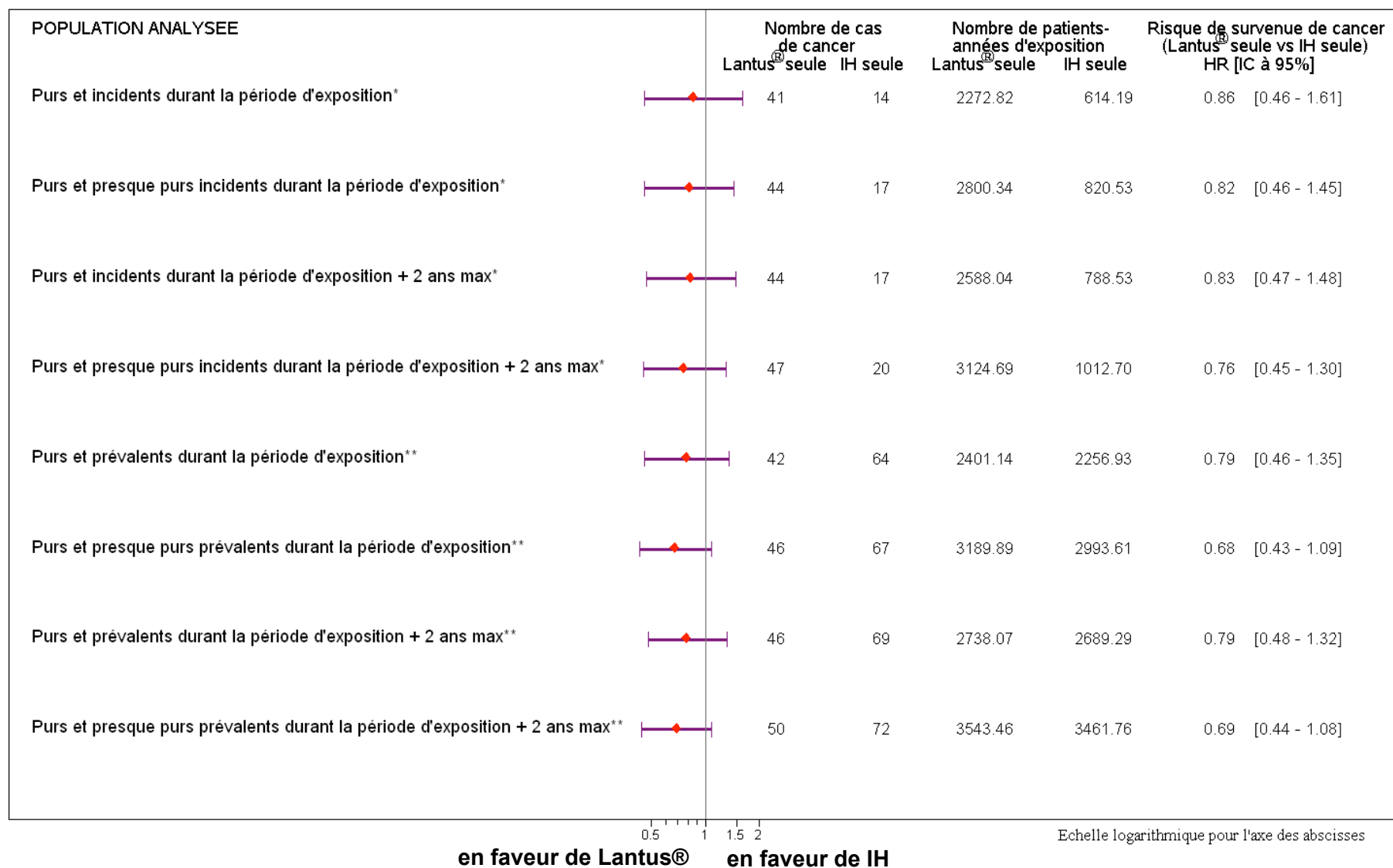
	Patients purs				Patients purs ou presque purs			
	Incidents		Prévalents		Incidents		Prévalents	
	Lantus n=956	IH n=355	Lantus n=1011	IH n=804	Lantus n=1080	IH n=405	Lantus n=1174	IH n=943
Age du patient à la 1^{ère} délivrance d'insuline (en années)								
Moyenne (\pm e-t)	68.4 (13.4)	67.6 (17.4)	68.4 (13.4)	69.6 (14.9)	68.3 (13.3)	67.8 (17.0)	68.0 (13.3)	69.4 (14.8)
[p25% - p75%]	[59.0;79.0]	[57.0;81.0]	[59.0;79.0]	[60.0;80.0]	[59.0;78.0]	[58.0;80.0]	[58.0;78.0]	[60.0;80.0]
[Min - Max]	[20.0;100.0]	[23.0;105.0]	[20.0;100.0]	[23.0;105.0]	[20.0;100.0]	[23.0;105.0]	[20.0;100.0]	[21.0;105.0]
Sexe du patient, n (%)								
Homme	480 (50.2)	135 (38.0)	510 (50.4)	331 (41.2)	539 (49.9)	153 (37.8)	591 (50.3)	389 (41.3)
ALD diabète, n (%)								
Diabète de type 1	29 (3.0)	83 (23.4)	32 (3.2)	218 (27.1)	31 (2.9)	87 (21.5)	34 (2.9)	240 (25.5)
Diabète de type 2	927 (97.0)	272 (76.6)	979 (96.8)	586 (72.9)	1049 (97.1)	318 (78.5)	1140 (97.1)	703 (74.5)
Au moins une autre ALD en cours à la 1^{ère} délivrance d'insuline (hors diabète et cancer), n (%)	472 (49.4)	167 (47.0)	492 (48.7)	324 (40.3)	531 (49.2)	186 (45.9)	565 (48.1)	372 (39.4)
Au moins une autre ALD après la 1^{ère} délivrance (hors diabète et cancer), n (%)	6 (0.6)	3 (0.8)	6 (0.6)	8 (1.0)	7 (0.6)	3 (0.7)	8 (0.7)	8 (0.8)
Ratio entre le nombre de délivrances d'insuline d'intérêt et le nombre de délivrances total d'insuline par patient, (%)								
Médiane	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
[p25% - p75%]	[100.0;100.0]	[100.0;100.0]	[100.0;100.0]	[100.0;100.0]	[100.0;100.0]	[100.0;100.0]	[100.0;100.0]	[100.0;100.0]
[Min - Max]	[100.0;100.0]	[100.0;100.0]	[100.0;100.0]	[100.0;100.0]	[66.7;100.0]	[69.2;100.0]	[62.2;100.0]	[62.5;100.0]
Patients décédés après la 1^{ère} délivrance, n (%)	168 (17.6)	146 (41.1)	173 (17.1)	408 (50.7)	186 (17.2)	160 (39.5)	196 (16.7)	465 (49.3)
Délai médian de survenue du décès après la 1^{ère} délivrance (en années)*	1.9	1.8	2.0	2.2	2.0	1.9	2.2	2.5
Au moins une ALD cancer après la 1^{ère} délivrance, n (%)	44 (4.6)	20 (5.6)	46 (4.5)	72 (9.0)	47 (4.4)	23 (5.7)	50 (4.3)	75 (8.0)
Délai médian de survenue de l'ALD cancer après la 1^{ère} délivrance (en années)*	1.5	1.1	1.5	2.0	1.6	1.6	1.6	2.0
Délai médian de survenue de l'ALD cancer ou du décès après la 1^{ère} délivrance (en années)*	1.7	1.7	1.7	2.0	2.0	1.9	2.0	2.4

* Parmi les patients concernés

5.3. Incidence de survenue des évènements chez les patients purs et les patients purs ou presque purs selon le statut incident ou prévalent

	Patients purs				Patients purs ou presque purs			
	Incidents		Prévalents		Incidents		Prévalents	
	Lantus n = 956	IH n = 355	Lantus n = 1011	IH n = 804	Lantus n = 1080	IH n = 405	Lantus n = 1174	IH n = 943
Incidence ALD cancer (pour 1000 patients-années)								
Période d'exposition	18.0	22.8	17.5	28.4	15.7	20.7	14.4	22.4
Période d'exposition + 2 ans max	17.0	21.6	16.8	25.7	15.0	19.7	14.1	20.8
Incidence ALD cancer + décès (pour 1000 patients-années)								
Période d'exposition	22.4	45.6	22.1	54.9	20.4	37.8	19.1	45.1
Période d'exposition + 2 ans max	64.5	142.0	65.0	153.9	59.2	122.4	57.0	136.1

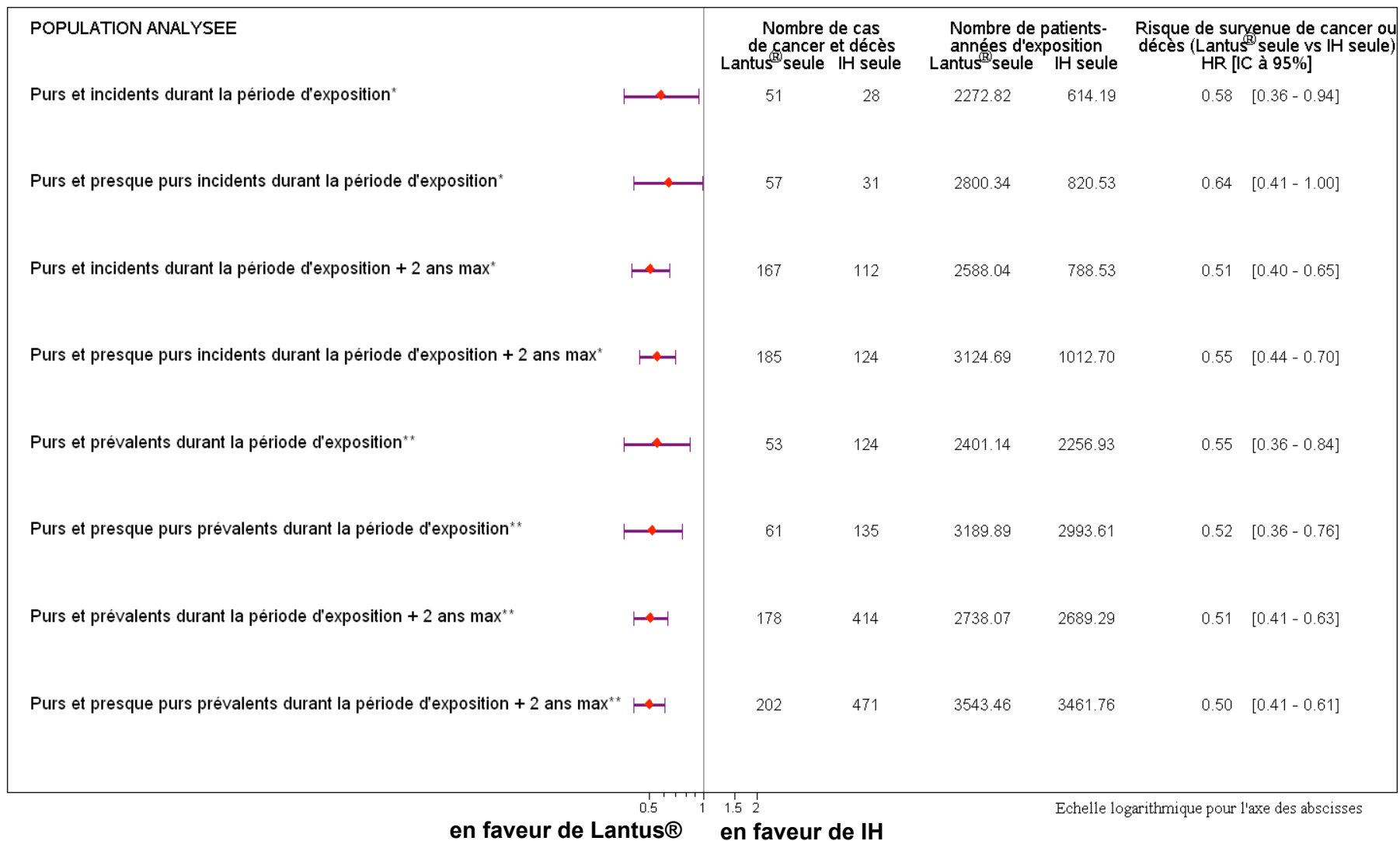
5.4. Risque ajusté de survenue d'ALD cancer chez les patients exposés au Lantus® comparativement à IH (modèles de Cox multivariés)



* HR estimé chez les patients diabétiques de type 2 après ajustement sur l'âge, le sexe et le rapport (nombre de délivrances d'insuline observé / nombre théorique)

** HR estimé après stratification sur le type de diabète (1 ou 2) et ajustement sur l'âge, le sexe, le statut naïf d'insuline et le rapport (nombre de délivrances d'insuline observé / nombre théorique)

5.5. Risque ajusté de survenue d'ALD cancer ou de décès chez les patients exposés au Lantus® comparativement à IH (modèles de Cox multivariés)



* HR estimé chez les patients diabétiques de type 2 après ajustement sur l'âge, le sexe, la survenue d'une autre ALD au cours de l'exposition et le rapport (nombre de délivrances d'insuline observé / nombre théorique)

** HR estimé après stratification sur le type de diabète (1 ou 2) et ajustement sur l'âge, le sexe, le statut naïf d'insuline, la survenue d'une autre ALD avant la 1ère délivrance d'insuline, la survenue d'une autre ALD au cours de l'exposition et le rapport (nombre de délivrances d'insuline observé / nombre théorique)

6. CONCLUSION

- ✓ Profils d'utilisation de l'insuline + type de diabète hétérogènes selon la 1^{ère} délivrance d'insuline : analyse des risques de survenue d'évènements chez les patients Lantus® versus IH.
- ✓ Les patients traités par Lantus® comparés à ceux traités par IH sont davantage :
 - de sexe masculin,
 - diabétiques de type 2,
 - atteints d'une autre ALD (hors cancer) au moment de la 1^{ère} délivrance d'insuline.
- ✓ Analyse de sensibilité des risques ajustés de survenue d'évènements chez les patients exposés au Lantus® vs IH :
 - Prise en compte de l'hétérogénéité des profils d'utilisation de l'insuline :
 - à l'origine de la période d'exposition : incidents / prévalents ;
 - au cours de la période d'exposition : profil purs / purs ou presque purs ;
 - atteints d'une autre ALD (hors cancer) au moment de la 1^{ère} délivrance d'insuline.
 - Variabilité de la période à risque étudiée : selon la période d'exposition à l'insuline stricte ou plus large selon période d'exposition + 2 ans.

- ✓ Les résultats de cette étude ne montrent pas de sur-risque de survenue de cancer chez les patients traités par Lantus® comparés à ceux traités par insuline humaine :
 - de 14.1‰ PA à 18.0‰ PA vs 19.7‰ PA à 28.4‰ PA ;
 - comparaisons ajustées : HR de 0.68 à 0.86
IC95% [0.44 à 0.48 – 1.08 à 1.61]

- ✓ Les résultats montrent un risque significativement moins élevé de survenue de cancer ou de décès chez les patients traités par Lantus® comparés à ceux traités par insuline humaine :
 - de 19.1‰ PA à 65.0‰ PA vs 37.8‰ PA à 153.9‰ PA ;
 - comparaisons ajustées : HR de 0.50 à 0.64
IC95% [0.36 à 0.44 – 0.61 à 1.00]