



CENTRE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE DE BORDEAUX
INSERM
UNIVERSITE BORDEAUX SEGALEN



SERVICE DE PHARMACOLOGIE
CIC-P 0005 PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE



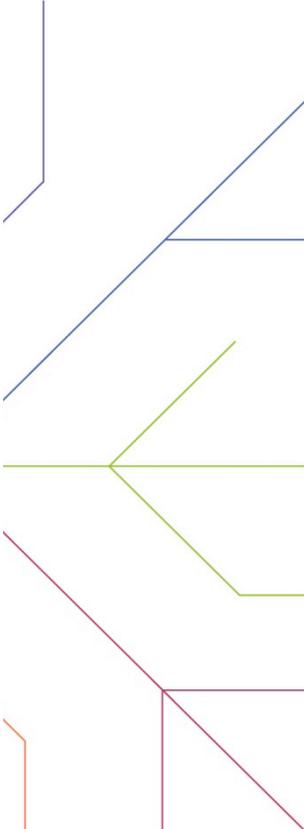
Programme d'études d'estimation du risque de cancers chez les patients traités par Insuline en France

-

*à partir des données d'exposition et d'Affection Longue Durée
de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires
de l'Assurance Maladie*

PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE ANALYSE DE COHORTES

– Version du 10 mars 2011 –



CENTRE COORDINATEUR

Service de Pharmacologie, INSERM CIC-P 0005 Pharmaco-Epidémiologie
Université Bordeaux Segalen – CHU de Bordeaux
Bâtiment Le Tondu – case 41
146 rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex



Sommaire

Equipe en charge du projet	3
Préface	4
1 Rappels du protocole	6
1.1 Introduction	6
1.2 Présentation de l'Échantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB)	6
1.3 Résumé du plan d'analyse statistique	7
2 Plan d'analyse statistique	10
2.1 Population source	10
2.2 Population d'étude	10
2.3 Périodes d'étude	11
2.4 Données extraites de l'EGB	11
2.5 Variables calculées	11
2.6 Règles de décision	13
2.7 Analyse des données	14
2.7.1 Analyse descriptive	16
2.7.2 Analyse de survie	16
2.7.2.1 Principe	16
2.7.2.2 Modélisation	18
Références bibliographiques	20
Annexe : Codes ATC définissant les catégories d'insulines d'intérêt	22

EQUIPE EN CHARGE DU PROJET

Centre coordinateur	
Département de Pharmacologie Université Bordeaux Segalen	INSERM CIC 0005 Pharmaco-Epidémiologie Service de Pharmacologie Université de Bordeaux - CHU de Bordeaux Bât Le Tondu - Case 41 - 146 rue Léo Saignat 33 076 Bordeaux Cedex ☎ : 05 57 57 46 75 / 15 60 - Fax : 05 57 57 47 40 http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr
<ul style="list-style-type: none"> Pr Nicholas MOORE Chef de service 	nicholas.moore@pharmaco.u-bordeaux2.fr ☎ : 05 57 57 15 60
<ul style="list-style-type: none"> Dr Patrick BLIN Responsable scientifique 	patrick.blin@u-bordeaux2.fr ☎ : 05 57 57 46 75
<ul style="list-style-type: none"> Cécile DROZ-PERROTEAU Responsable des opérations 	cecile.droz@pharmaco.u-bordeaux2.fr ☎ : 05 57 57 47 37
<ul style="list-style-type: none"> Caroline DUREAU-POURNIN Chef de projets 	caroline.dureau@pharmaco.u-bordeaux2.fr ☎ : 05 57 57 47 51
<ul style="list-style-type: none"> Régis LASSALLE Responsable Statistiques et Data-management 	regis.lassalle@pharmaco.u-bordeaux2.fr ☎ : 05 57 57 47 64
<ul style="list-style-type: none"> Abdelilah ABOUELFATH Statisticien 	abdelilah.abouelfath@pharmaco.u-bordeaux2.fr ☎ : 05 57 57 47 38
<ul style="list-style-type: none"> Basmah AMBROSINO Statisticienne 	basmah.ambrosino@u-bordeaux2.fr ☎ : 05 57 57 47 68
<ul style="list-style-type: none"> Marie-Agnès BERNARD Statisticienne 	marie-agnes.bernard@u-bordeaux2.fr ☎ : 05 57 57 48 56
<ul style="list-style-type: none"> Jean-Pierre LEGRAND Lydie BARBIER Data-managers 	jean-pierre.legrand@u-bordeaux2.fr lydie.mahevo@u-bordeaux2.fr ☎ : 05 57 57 56 39/12 31

PRÉFACE

Des données de la littérature ont suggéré un risque potentiel accru de survenue de cancer chez les patients diabétiques traités par l'insuline glargine (Lantus[®]). Du fait de cette inquiétude, les Autorités de Santé, dans l'attente des résultats des études pharmaco-épidémiologiques en cours, ont souhaité que soit réalisé un programme d'études visant à rechercher une possible association entre la survenue de cancer et l'exposition à Lantus[®]. Dans la mesure où la mortalité est le principal risque compétitif de cancer (le risque de cancer étant nul après le décès), le programme a également recherché une possible association entre la survenue de cancer ou de décès et l'exposition à Lantus[®].

Ce programme est conduit à partir des données de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB), échantillon représentatif au 1/97^{ème} de l'assurance maladie, considéré comme bien représentatif de la population française. La survenue d'un cancer a été définie par la mise en Affection Longue Durée (ALD) cancer et l'évaluation de l'exposition à l'insuline par la délivrance d'insuline.

La première partie de ce programme porte sur une analyse de cohortes dont le plan d'analyse statistique est présenté dans ce document. L'objectif était d'estimer le risque de cancer, ainsi que le risque de cancer ou de décès des patients traités par Lantus[®] comparativement à l'insuline humaine (IH).

La population analysée correspond à tous les patients adultes (≥ 18 ans) ayant eu au moins deux remboursements d'insuline entre le 1^{er} janvier 2003 et le 30 juin 2010, sans ALD cancer avant la première date de délivrance d'insuline dans l'EGB, dont la 1^{ère} délivrance d'insuline n'a pas lieu dans le mois du décès et sans période de non remboursement de soins ≥ 1 an d'après les données de l'EGB. Le suivi des patients a été prolongé jusqu'au 30 juin 2010.

Les risques de cancer et de cancer ou décès chez les patients traités par Lantus[®] ont été comparés à ceux traités par l'IH dans des conditions comparables avec une analyse de sensibilité prenant en compte 4 critères de profils d'utilisation de l'insuline et de suivi : i) de l'initiation (patient incident) ou de la poursuite de l'insuline d'intérêt (Lantus[®] ou IH) lors de l'entrée du patient dans l'EGB ; ii) du type de diabète (1 ou 2) ; iii) du profil thérapeutique d'utilisation de l'insuline au cours du suivi : pur (même insuline délivrée entre la 1^{ère} et la dernière délivrance d'insuline), et pur ou presque pur (au moins 12 délivrances d'insuline entre la 1^{ère} et la dernière délivrance d'insuline dont au moins 80% correspondant à la même insuline) ; iv) de la période de suivi : exposition stricte (période entre la 1^{ère} et la dernière délivrance d'insuline plus 28 jours) et exposition stricte plus 2 ans maximum jusqu'à la date de point du 30 juin 2010.

Ces profils d'utilisation et périodes de suivi ont conduit à définir 12 cohortes allant de la plus spécifique (patients incidents, diabétiques de type 2 avec un profil thérapeutique pur, suivis pendant la période d'exposition stricte) à la plus large (ensemble des patients, diabétiques de type 1 ou 2, avec un profil thérapeutique pur ou presque pur, suivis durant la période d'exposition stricte plus 2 ans maximum).

Le risque de cancer et le risque de cancer ou décès ont été estimés en terme de personnes-année suivies (PA). Le modèle des risques proportionnels de Cox a été utilisé afin d'estimer le risque relatif ajusté de Lantus[®] comparativement à l'IH avec le « hazard ratio » ajusté (HR) et son intervalle de confiance à 95% (IC95%).

Une enquête cas-témoins nichée dans une cohorte de patients traités par insuline, de façon à évaluer et prendre en compte les facteurs de risque associés à la survenue

d'ALD cancer et à la survenue d'ALD cancer ou décès, ainsi que les différents schémas d'insulinothérapie sera également réalisée. Ce travail est prévu dans la deuxième partie de ce programme d'estimation du risque de cancers chez les patients traités par insuline en France.

1 RAPPELS DU PROTOCOLE

1.1 INTRODUCTION

L'hypothèse d'une augmentation du risque de cancer, en particulier du sein, chez les utilisateurs d'insuline Glargine (Lantus®) a été soulevée à la suite de données expérimentales montrant une affinité élevée de la glargine avec les récepteurs et les voies de signalisation IGF1 ainsi qu'un effet angiogénique (1-5). Des études épidémiologiques ont également montré un risque accru de cancer avec un effet dose-dépendant, cet effet n'étant retrouvé que chez les utilisateurs de Lantus® seul (6, 7). Cette augmentation du risque de survenue de cancer n'a pas été retrouvée dans la méta-analyse des essais cliniques de courte durée (8) ni dans un essai de longue durée (9), ni dans d'autres études épidémiologiques (10). La pertinence réelle de ces résultats est discutée (11, 12) de même que le rôle respectif de l'insuline ou de ses analogues (13, 14) ou du diabète ou de l'hyperglycémie (15, 16) voire l'existence même d'un risque accru (17-19).

Du fait de ces incertitudes, en complément des études pharmaco-épidémiologiques en cours (20), la Direction Générale de la Santé, au travers de la Haute Autorité de Santé et sa Commission Nationale de la Transparence, a souhaité avoir plus d'informations de la part du titulaire de l'AMM. Le laboratoire Sanofi-Aventis a confié au Service de Pharmacologie de l'Université de Bordeaux la réalisation d'un programme d'études à partir des données de l'Echantillon Généraliste des (EGB), un échantillon représentatif issu du système national d'assurance maladie (21). Ce programme d'études vise à rechercher une possible association entre l'exposition à Lantus® exprimée par son remboursement dans l'EGB et la survenue ultérieure d'un cancer via l'apparition d'une ALD cancer. L'association éventuelle avec le risque de mortalité a également été étudiée, dans la mesure où la mortalité est le principal risque compétitif de cancer (le risque de cancer étant nul après le décès).

1.2 PRÉSENTATION DE L'ÉCHANTILLON GÉNÉRALISTE DE BÉNÉFICIAIRES (EGB)

L'Échantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) est un échantillon permanent représentatif de la population protégée par l'Assurance Maladie française. L'EGB résulte d'un sondage au 1/97^{ème} sur le numéro de sécurité sociale des bénéficiaires de l'Assurance Maladie française, qu'ils aient ou non perçu des remboursements de soins. Il regroupe actuellement près de 600 000 bénéficiaires du régime des travailleurs salariés autres que les fonctionnaires et les étudiants (régime général) et doit, à terme, couvrir l'ensemble des régimes de sécurité sociale française sur une période de 20 ans. L'effectif de la population protégée par le régime général estimé à partir de l'EGB est de 46 891 934 personnes en 2008, sa répartition par âge et sexe est très proche de celle de la population exhaustive. Par ailleurs, la dépense moyenne remboursée par consommant dans l'EGB en 2007 est très proche de celle calculée dans la population exhaustive.

Il contient des informations anonymes issues du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance maladie (SNIIR-AM) qui débute en 2003 pour les assurés les plus anciennement entrés dans l'échantillon. Les données de l'Assurance Maladie disposent d'informations précises sur les prescriptions (hors traitement hospitalier) et les prescripteurs mais pas ou peu d'informations médicales, en dehors de l'inscription en Affections Longue Durée (ALD). Les principales informations disponibles sont les suivantes :

- les caractéristiques démographiques (sexe, âge, région de résidence, date de décès),
- les données de remboursement individualisées par bénéficiaire, portant sur la médecine de ville (médecins généralistes, médecins spécialistes), les établissements de santé ou médico-sociaux et les cliniques privées (mais pas les établissements hospitaliers publics),
- le code CIP des médicaments délivrés, les codes détaillés des actes de biologie (TNB), des dispositifs médicaux (LPP) et des actes médicaux techniques (CCAM),
- les ALD avec le code ALD concerné et les codes CIM10 associés, notamment le diabète et les cancers.

Par ailleurs, un chaînage avec les données hospitalières du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) est en cours et devrait être finalisé durant l'année 2011.

Cet échantillon permet de réaliser des études longitudinales et de reconstituer le parcours de soins des patients sur une longue période. Il permet également d'estimer la population protégée par la sécurité sociale ainsi que le taux de recours aux soins des patients et les caractéristiques des dépenses individuelles de santé. Les données de l'EGB ont été rendues accessibles en 2007 par l'Assurance Maladie à certains organismes fixés par arrêté ministériel, tels que l'AFSSAPS, l'HAS, l'INVS, l'INSERM.

1.3 RÉSUMÉ DU PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

L'objectif était d'estimer le risque d'ALD cancer, ainsi que le risque d'ALD cancer ou de décès de l'insuline analogue glargine (Lantus[®]) comparativement à l'insuline humaine (IH).

Il s'agit d'une étude de cohorte menée à partir de l'EGB, un échantillon aléatoire issu de la base de données de remboursement de soins de l'Assurance Maladie. La population source correspond à tous les patients adultes (≥ 18 ans) ayant eu au moins deux remboursements d'insuline entre le 1^{er} janvier 2003 et le 30 juin 2010, sans ALD cancer avant la première date de délivrance d'insuline dans l'EGB, dont la 1^{ère} délivrance d'insuline n'a pas lieu dans le mois du décès et sans période de non remboursement de soins ≥ 1 an d'après les données de l'EGB.

Pour ces sujets, le 1^{er} octobre 2010, les données de consommation suivantes ont été extraites du 1^{er} janvier 2003 au 30 juin 2010 :

- données démographiques (sexe, date de naissance) ;
- données de consultations médicales et examens biologiques ;
- données de délivrances pour les insulines et les antidiabétiques oraux (traitements, nombre de boîtes délivrées, date de délivrance, spécialité du médecin prescripteur) ;
- type de diabète (1 ou 2) ;
- ALD survenues jusqu'au 30 juin 2010 (code(s) ALD 30, date d'entrée en ALD y compris avant le 1^{er} janvier 2003, codes CIM10 associés) ;
- décès et date de décès survenues jusqu'au 30 juin 2010.

Différentes cohortes ont été définies en tenant compte de 4 critères, de façon à effectuer des analyses de sensibilité :

1. Initiation (patient incident) ou poursuite de l'insuline d'intérêt (Lantus[®] ou IH) lors de l'entrée du patient dans l'EGB. Les patients incidents sont définis par aucune insulinothérapie depuis l'entrée dans l'EGB avec un recul d'au moins 6 mois.

2. Type de diabète (1 ou 2).
3. Dans ce type d'analyse de cohortes, il est difficile, voire impossible, d'attribuer un événement cancer à une insuline précise pour les patients recevant plusieurs insulines en même temps et/ou au cours du temps. Aussi, deux profils de consommation ont été définis :
 - un profil thérapeutique pur, défini par aucune autre insuline délivrée que l'insuline d'intérêt (Lantus[®] ou insuline humaine) entre la 1^{ère} et la dernière délivrance d'insuline dans l'EGB,
 - un profil thérapeutique presque pur, défini par au moins 12 délivrances d'insuline présentes entre la 1^{ère} et la dernière délivrance d'insuline dans l'EGB dont au moins 80% correspond à l'insuline d'intérêt (Lantus[®] ou IH).
4. La durée de la période de suivi :
 - la période d'exposition stricte définie par la période entre la 1^{ère} et la dernière délivrance d'insuline plus 28 jours (durée d'une prescription) jusqu'à la date de point du 30 juin 2010,
 - la période d'exposition stricte plus 2 ans maximum jusqu'à la date de point du 30 juin 2010.

Au total, la comparaison entre les 2 insulines (Lantus[®] vs IH) porte sur les 12 cohortes suivantes :

- L'ensemble des patients diabétiques de type 1 ou 2 et
 - un profil thérapeutique pur pendant la période d'exposition ;
 - un profil thérapeutique pur pendant la période d'exposition plus 2 ans maximum ;
 - un profil thérapeutique pur ou presque pur pendant la période d'exposition ;
 - un profil thérapeutique pur ou presque pur pendant la période d'exposition plus 2 ans maximum (cohorte la plus large).
- L'ensemble des patients diabétiques de type 2 et
 - un profil thérapeutique pur pendant la période d'exposition ;
 - un profil thérapeutique pur pendant la période d'exposition plus 2 ans maximum ;
 - un profil thérapeutique pur ou presque pur pendant la période d'exposition ;
 - un profil thérapeutique pur ou presque pur pendant la période d'exposition plus 2 ans maximum.
- Patients incidents diabétiques de type 2 et
 - un profil thérapeutique pur pendant la période d'exposition (cohorte la plus spécifique) ;
 - un profil thérapeutique pur pendant la période d'exposition plus 2 ans maximum ;
 - un profil thérapeutique pur ou presque pur pendant la période d'exposition ;
 - un profil thérapeutique pur ou presque pur pendant la période d'exposition plus 2 ans.

Les cohortes de patients incidents avec un diabète de type 1 n'ont pas été prises en compte car un seul événement cancer a été retrouvé pour les cohortes correspondantes.

L'analyse statistique présente une description des caractéristiques de chacune des cohortes, définies ci-dessus, en fonction de l'insuline d'intérêt (Lantus[®] ou IH). Le risque

de cancer et le risque de cancer ou décès ont été estimés en terme de personnes-années suivies (PA). Le modèle des risques proportionnels de Cox a été utilisé pour estimer le risque relatif ajusté de Lantus® comparativement à l'IH avec le « hazard ratio » ajusté (HR) et son intervalle de confiance à 95% (IC95%). L'événement étudié est d'une part la survenue d'une ALD cancer et d'autre part la survenue d'une ALD cancer ou d'un décès. En cas de survenue de plusieurs événements, le premier événement a été pris en compte. La principale variable explicative est le type d'insuline : insuline glargine (Lantus®) ou IH. Les analyses ont été ajustées en fonction du sexe et de l'âge du patient à la 1^{ère} délivrance d'insuline, du statut incident/non incident (uniquement pour l'ensemble des patients), ainsi que des covariables suivantes sélectionnées par une méthode pas à pas descendante : ancienneté du diabète (ALD ou 1^{ère} délivrance insuline ou antidiabétique oral), au moins une autre ALD que cancer ou diabète avant la 1^{ère} délivrance d'insuline dans l'EGB, 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 délivrances théorique = durée de la période d'exposition observée / 28 jours). Afin de vérifier la stabilité des modèles, la sélection des covariables a été vérifiée par une méthode pas à pas ascendante.

La gestion des données et l'analyse statistique ont été réalisées avec le logiciel SAS suivant un plan d'analyse statistique détaillé.

Cette étude a été conduite de manière indépendante à la demande des Autorités de Santé. Elle a bénéficié d'un soutien financier inconditionnel de Sanofi Aventis France couvrant les frais de personnels nécessaires à la réalisation de l'analyse et à la conduite du projet. Les résultats finaux de l'étude ont été remis simultanément aux Autorités de Santé et à Sanofi Aventis France.

2 PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

2.1 POPULATION SOURCE

Cette étude a été réalisée à partir d'une base de données de remboursement de soins, l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB).

L'EGB est un échantillon permanent représentatif au 1/97ème de l'ensemble des assurés sociaux au Régime Général de l'Assurance Maladie française. Il contient actuellement plus de 600 000 bénéficiaires du régime des travailleurs salariés autres que les fonctionnaires et les étudiants.

L'EGB contient des informations anonymes sur :

- les caractéristiques démographiques des bénéficiaires (sexe, âge, département de résidence, date de décès) ;
- les prestations de soins de ville remboursées et individualisées par bénéficiaire (consultations médicales et paramédicales, médicaments, biologie, hospitalisation privée, matériel médical, transports...) ;
- les indemnités journalières ;
- les Affections de Longue Durée (ALD) avec le code ALD 30 et le code CIM 10 associé.

En revanche, il ne contient pas :

- les données relatives aux hospitalisations publiques,
- les pathologies et les indications thérapeutiques des assurés en dehors des ALD ;
- la durée de prescription et la posologie des traitements ;
- les résultats des examens (biologiques, radiologiques...) ;
- les informations concernant les soins et médicaments non remboursés.

Les données de l'EGB, rendues accessibles en 2007 par l'Assurance Maladie à certains organismes (INSERM, INVS...) ont un historique qui débute en 2003 pour les assurés les plus anciennement entrés dans l'échantillon avec un suivi maximal de 20 ans.

2.2 POPULATION D'ÉTUDE

La population d'étude a été sélectionnée à partir des données disponibles dans l'EGB au 1^{er} octobre 2010.

La population d'étude permettant l'analyse de l'exposition aux insulines est composée de tous les patients de l'EGB ayant effectué au moins une demande de remboursement d'insuline (voir codes ATC en Annexe) entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2009 à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) en France métropolitaine.

Les patients inclus dans l'analyse sont les patients de la population d'étude :

- âgés de 18 ans et plus ;
- sans ALD cancer avant la 1^{ère} délivrance d'insuline ;
- avec au moins 2 délivrances d'insuline au cours du suivi suivi jusqu'au 30 juin 2010 ;
- dont la 1^{ère} délivrance n'a pas eu lieu le même mois que le décès ;
- sans « trou » de consommation de soins isolé au cours de leur exposition à l'insuline (patients sortant puis réentrant dans l'EGB car ayant changé de régime, migrant...) c'est à dire au moins une année sans aucun remboursement de soins.

2.3 PÉRIODES D'ÉTUDE

La **période d'étude** est la période comprise entre la 1^{ère} délivrance d'insuline et la date de point (30 juin 2010).

La **période d'exposition** est la période comprise entre la 1^{ère} date de délivrance d'insuline et la dernière date de délivrance d'insuline durant la période d'étude + 28 jours (durée d'une prescription) jusqu'à la date de point du 30 juin 2010.

La **période à risque** correspond à la période comprise entre la 1^{ère} date de délivrance d'insuline et la dernière date de délivrance d'insuline durant la période d'étude + 28 jours + 2 ans (730 jours) maximum jusqu'à la date de point du 30 juin 2010.

2.4 DONNÉES EXTRAITES DE L'EGB

Les extractions ont été effectuées à partir des données disponibles dans l'EGB en octobre 2010.

Pour chaque sujet ayant eu un remboursement d'insuline, les données suivantes ont été extraites :

- les données démographiques : sexe, date de naissance, date de décès ;
- toutes les ALD survenues jusqu'au 30 juin 2010 : code ALD 30, code CIM 10 associé et date d'entrée en ALD ;
- les délivrances d'insuline (ATC = A10A) et de traitements antidiabétiques oraux (ATC = A10B) figurant dans l'EGB entre le 1^{er} janvier 2003 et le 30 juin 2010 : traitements (codes CIP et ATC), nombre de boîtes délivrées, date de délivrance, spécialité du médecin prescripteur ;
- les délivrances de médicaments, les consultations médicales, les examens biologiques réalisés au cours de la période [1^{ère} délivrance d'insuline – 365 jours ; 1^{ère} délivrance d'insuline + 365 jours] ;
- l'historique de leur consommation de soins (tous soins et toutes années confondues entre 2003 et 2010) par année (depuis 2003) afin d'isoler des « trous » de consommation de soins au cours du suivi (patients sortant puis réentrant dans l'EGB car ayant entre temps changé de régime, ayant migré...).

2.5 VARIABLES CALCULÉES

- La **date d'initiation** de l'insuline correspond à la 1^{ère} date de délivrance d'une insuline connue dans l'EGB à partir du 1^{er} janvier 2003 ;
- L'**insuline d'intérêt** est la catégorie d'insuline délivrée à la date d'initiation. Ainsi, les patients ont été classés selon quatre groupes d'insuline d'intérêt (voir détails en Annexe) :
 - Lantus® : 1^{ère} délivrance de Lantus® sans co-délivrance d'une autre insuline,
 - insuline humaine : 1^{ère} délivrance d'insuline humaine (IH) basale, premix ou rapide sans co-délivrance d'une autre insuline ;
 - autre analogue : 1^{ère} délivrance d'une insuline de type autre analogue (AA) basale, premix ou rapide sans co-délivrance d'une autre insuline ;
 - associations d'insulines : toutes les autres associations d'insulines délivrées à la 1^{ère} délivrance.

- **L'âge du patient à la 1^{ère} délivrance d'insuline** est calculé en années à partir de sa date de naissance et de sa date d'initiation d'insuline. L'âge est également catégorisé en décades ;
- L'indicateur **au moins une ALD en cours à l'initiation de l'insuline** est réalisé à partir de l'existence d'une ou plusieurs ALD dont la date de début est antérieure ou égale à la date d'initiation de l'insuline ;
- La catégorisation des patients en **diabétiques type 1 ou type 2** est réalisée à partir des ALD « diabète de type 1 » (code ALD = 8 et code CIM10 = E10) et « diabète de type 2 » (code ALD = 8 et code CIM10 = E11) ainsi que des délivrances d'antidiabétiques oraux et d'insuline au cours de la période d'étude ;
- La **date de début du diabète** prise en compte pour chaque patient est la date la plus antérieure parmi les dates suivantes : date d'ALD « diabète de type 1 », date d'ALD « diabète de type 2 », date de 1^{ère} délivrance d'insuline, date de 1^{ère} délivrance d'antidiabétiques oraux ;
- Le **nombre de délivrances d'insuline** est estimé pour chaque patient à partir de l'ensemble des délivrances d'insuline sur toute la période d'exposition. Cet indicateur a été catégorisé en classes en fonction de sa distribution ;
- Le **nombre de délivrances d'insuline d'intérêt** est estimé pour chaque patient à partir de l'ensemble des délivrances de leur insuline d'intérêt sur toute la période d'exposition. Cet indicateur a été catégorisé en classes en fonction de sa distribution ;
- La **durée d'exposition à l'insuline** est calculée en mois de la façon suivante, avec censure à la date de point :
(date de dernière délivrance d'insuline + 28 jours) – date de 1^{ère} délivrance d'insuline
Cette durée a été catégorisée en classes en fonction de sa distribution ;
- Le **nombre de délivrances d'antidiabétiques oraux** est estimé pour chaque patient à partir de l'ensemble des délivrances d'antidiabétiques oraux sur toute la période d'exposition. Cet indicateur a été catégorisé en classes en fonction de sa distribution ;
- L'indicateur **au moins une délivrance d'antidiabétiques oraux** (oui / non) est estimé à partir des patients ayant un nombre de délivrances supérieur ou égale à 1 ;
- L'indicateur **survenue d'une ALD cancer** (oui/non) est estimé pour chaque patient à partir de la 1^{ère} ALD dont le code ALD30 = 30, survenue après la 1^{ère} délivrance d'insuline au cours de la période d'étude ;
- Le **délai de survenue du cancer** est calculé en mois et en années de la façon suivante : (date de survenue de la 1^{ère} ALD cancer – date de 1^{ère} délivrance d'insuline). Ce délai a été catégorisé en classes en fonction de sa distribution ;
- Le **délai de survenue du décès** est calculé en mois et en années de la façon suivante : (date de décès – date de 1^{ère} délivrance d'insuline). Ce délai a été catégorisé en classes en fonction de sa distribution ;
- Le **ratio (nombre de délivrances d'insuline d'intérêt / nombre de délivrance total d'insuline)** est estimé en pourcentage à partir de l'ensemble des délivrances d'insuline au cours de la période d'exposition à l'insuline avec censure à la date d'ALD. Ce rapport a été catégorisé en classes en fonction de sa distribution ;
- Le **ratio (nombre total de délivrances d'insuline / nombre théorique de délivrances d'insuline)** est estimé en pourcentage pour chaque patient à partir

de l'ensemble des délivrances d'insuline effectuées au cours de la période d'exposition à l'insuline avec censure à la date d'ALD. Le nombre théorique de délivrances est estimé, sous l'hypothèse d'une délivrance d'insuline pour une durée de 28 jours, de la façon suivante : (durée d'exposition à l'insuline / 28 jours). Ce rapport est également catégorisé en classes en fonction de sa distribution ;

- Les **patients « incidents »** sont tous les patients ayant au moins 6 mois entre leur 1^{ère} délivrance d'insuline et leur 1^{er} remboursement de soins dans l'EGB, sans aucune autre délivrance d'insuline au préalable ;
- Les **patients « non incidents »** sont tous les patients ayant moins de 6 mois entre leur 1^{ère} délivrance d'insuline et leur 1^{er} remboursement de soins dans l'EGB ou ayant eu une délivrance d'insuline entre le 1^{er} janvier 2001 et le 31 décembre 2002 ;
- L'**ensemble des patients** regroupe les patients « incidents » et « non incidents » ;
- Les **patients avec un profil thérapeutique « pur »** caractérisent les patients n'ayant que des délivrances de leur insuline d'intérêt (Lantus[®], insuline humaine, autre analogue, insuline mixte) au cours de la période d'exposition ;
- La **durée maximale d'exposition à une même insuline sans interruption** est estimée en jours au cours de la période d'exposition ;
- Le **ratio (durée maximale d'exposition à une même insuline sans interruption / durée d'exposition à l'insuline)** a été estimé en pourcentage au cours de la période d'exposition ;
- Les **patients avec un profil thérapeutique « presque pur »** caractérisent les patients ayant au moins 12 délivrances d'insuline au cours de la période d'exposition et au moins 80% de leur exposition à un seul groupe d'insuline sans interruption (Lantus[®], insuline humaine, autre analogue). Cette catégorisation des patients permet la réalisation d'analyses de sensibilité de survie ;
- Les **patients avec un profil thérapeutique « pur ou presque pur »** regroupent les patients avec un profil thérapeutique « pur » et ceux avec un profil thérapeutique « presque pur » pour une certaine catégorie d'insuline ;
- La **catégorie « insulines mixtes »** regroupe les patients de la catégorie « Associations d'insulines » ainsi que les patients qui ne sont ni « purs » ni « presque purs » au sein des trois autres catégories (Lantus[®], insuline humaine, autre analogue). Cette catégorie sera utilisée lors des analyses de sensibilité de survie.

2.6 RÈGLES DE DÉCISION

- Les délivrances d'insulines ont été analysées à partir du 1^{er} janvier 2003 car les données de l'EGB antérieures à cette date sont peu fiables, du fait de leur rareté et de leur non systématisation. Les patients dont la 1^{ère} délivrance d'insuline a été réalisée avant le 1^{er} janvier 2003 sont catégorisés en « non incidents » et leur période d'exposition débutera à partir de la 1^{ère} délivrance réalisée après le 1^{er} janvier 2003 (censure à gauche à partir du 1^{er} janvier 2003) ;

- Les patients diabétiques ont été catégorisés de la façon suivante :
 - un patient présentant une ALD « diabète de type 2 », avec ou sans ALD « diabète de type 1 », est catégorisé en « diabétique de type 2 » ;
 - un patient ne présentant pas d'ALD « diabète de type 2 » mais présentant des délivrances d'antidiabétiques oraux, avec ou sans ALD « diabète de type 1 », est catégorisé en « diabétique de type 2 » ;
 - un patient présentant une ALD « diabète de type 1 » mais pas d'ALD « diabète de type 2 » ni aucune délivrance d'antidiabétiques oraux, est catégorisé en « diabétique de type 1 » ;
 - un patient ne présentant aucune ALD « diabète » ni aucune délivrance d'antidiabétiques oraux est catégorisé en « diabétique de type 1 ».
- Le ratio (nombre total de délivrances d'insuline / nombre théorique de délivrances d'insuline) est borné à 100% s'il est supérieur à 100% ;
- Les patients avec un profil thérapeutique « presque pur » qui sont majoritairement exposés à une catégorie d'insuline différente de leur insuline d'intérêt d'origine sont reclassés dans le groupe de l'insuline majoritaire ;
Ex : un patient figurant dans le groupe « Insuline humaine » mais ayant été majoritairement exposé au Lantus® (exposition sans arrêt ≥ 80%) sera reclassé dans le groupe « Lantus® » dans les analyses de sensibilité de survie.
- Lors des analyses de sensibilité de survie, les patients qui ne sont ni de profil thérapeutique « pur » ni « presque pur » pour une catégorie d'insuline seront reclassés dans la cohorte « insulines mixtes ».

2.7 ANALYSE DES DONNÉES

L'analyse statistique est réalisée avec le logiciel SAS (SAS Institute, version 9.2, North Carolina, USA).

Les principes généraux de l'analyse statistique de la cohorte des patients exposés à l'insuline sont les suivants :

- Une description des caractéristiques des patients, stratifiée selon leur 1^{ère} délivrance d'insuline d'intérêt (Lantus®, insuline humaine, autre analogue, associations d'insulines) :
 - données socio-démographiques ;
 - patients « incidents / non incidents » ;
 - patients au profil thérapeutique « pur / presque pur ».
- Une description des caractéristiques des patients stratifiée selon leur insuline d'intérêt restreinte aux deux groupes Lantus® et insuline humaine :
 - données socio-démographiques ;
 - type de diabète ;
 - antécédents d'ALD ;
 - exposition à l'insuline : durée d'exposition, nombre de délivrances (total et pour chaque type d'insuline), catégories insulines majoritairement délivrées ;
 - survenue d'une ALD cancer (type de cancer et délai de survenue) et du décès.

Ces caractéristiques sont décrites globalement pour l'ensemble des patients et en fonction de leur statut « incident / non incident », dans les cohortes suivantes :

- patients diabétiques de type 1 ou 2 avec un profil thérapeutique « pur » ;
 - patients diabétiques de type 2 avec un profil thérapeutique « pur » ;
 - patients diabétiques de type 1 ou 2 avec un profil thérapeutique « pur ou presque pur » ;
 - patients diabétiques de type 2 avec un profil thérapeutique « pur ou presque pur ».
- Une analyse de survie comparant la probabilité de survenue d'une ALD cancer et d'une ALD cancer ou du décès entre les deux catégories d'insuline (Lantus[®], insuline humaine) :
 - réalisation de modèles de régression de survie à risque proportionnels multivariés (modèles de Cox) déterminant les facteurs associés à la survenue du cancer et du cancer ou du décès ;
 - réalisation de graphiques type Forest-plot présentant les risques relatifs ajustés de l'exposition à Lantus[®] (vs insuline humaine) obtenus à partir des différents modèles de Cox multivariés,

Deux périodes de suivi ont été analysées dans les cohortes suivantes :

- l'ensemble des patients diabétiques de type 1 ou 2 et
 - un profil thérapeutique « pur » pendant la période d'exposition ;
 - un profil thérapeutique « pur » pendant la période d'exposition plus 2 ans maximum ;
 - un profil thérapeutique « pur ou presque pur » pendant la période d'exposition ;
 - un profil thérapeutique « pur ou presque pur » pendant la période d'exposition plus 2 ans maximum.
- l'ensemble des patients diabétiques de type 2 et
 - un profil thérapeutique « pur » pendant la période d'exposition ;
 - un profil thérapeutique « pur » pendant la période d'exposition plus 2 ans maximum ;
 - un profil thérapeutique « pur ou presque pur » pendant la période d'exposition ;
 - un profil thérapeutique « pur ou presque pur » pendant la période d'exposition plus 2 ans maximum.
- les patients incidents diabétiques de type 2 et :
 - un profil thérapeutique « pur » pendant la période d'exposition ;
 - un profil thérapeutique « pur » pendant la période d'exposition plus 2 ans maximum ;
 - un profil thérapeutique « pur ou presque pur » pendant la période d'exposition ;
 - un profil thérapeutique « pur ou presque pur » pendant la période d'exposition plus 2 ans maximum.

Les patients incidents diabétiques de type 1 n'ont pas été pris en compte dans ces analyses car un seul événement cancer a été observé au sein des deux cohortes étudiées.

2.7.1 Analyse descriptive

L'analyse descriptive des variables qualitatives et ordinales présente la fréquence de chaque modalité. Celle des variables quantitatives présente l'effectif, le nombre de données manquantes, la moyenne arithmétique, l'écart type, le 1^{er} quartile, la médiane, le 3^{ème} quartile et les valeurs extrêmes. Des graphiques (histogramme, Forest-plot) sont réalisés pour présenter les risques relatifs et leurs intervalles de confiance à 95%.

2.7.2 Analyse de survie

2.7.2.1 Principe

- ***DÉFINITION DE LA SURVENUE DU CANCER AU COURS DE LA PÉRIODE D'EXPOSITION***

- La date de point est définie au 30 juin 2010 (date de fin des données extraites de l'EGB).
- La période d'exposition commence à la date de 1^{ère} délivrance de l'insuline et se termine à la date de dernière délivrance de l'insuline + 28 jours (soit la durée de traitement de la dernière délivrance) :
 - pour les patients dont la date de dernière délivrance plus 28 jours est supérieure au 30 juin 2010, la période d'exposition est censurée au 30 juin 2010 ;
 - pour les patients décédés avant la date de point, la période d'exposition est censurée à la date du décès ;
 - pour les patients avec un événement cancer, la période d'exposition est censurée à la date de l'événement ;
 - pour les patients avec plusieurs censures, c'est la première date de censure qui est retenue.
- La durée d'exposition est définie par la différence en jours entre la date de début et de fin de la période d'exposition définie ci-dessus.
- L'événement étudié est la survenue d'un cancer :
 - la survenue d'un cancer définie par la mise en ALD cancer durant la période d'exposition définie ci-dessus. Le délai de survenue est égal à la différence en jours entre la date de début de la période d'exposition définie ci-dessus et la date de mise en ALD ;
 - en cas de plusieurs événements durant la période d'exposition, c'est la date du premier événement qui est prise en compte.

- **DÉFINITION DE LA SURVENUE DU CANCER OU DU DÉCÈS AU COURS DE LA PÉRIODE D'EXPOSITION**

- La date de point est définie au 30 juin 2010 (date de fin des données extraites de l'EGB).
- La période d'exposition commence à la date de 1^{ère} délivrance de l'insuline et se termine à la date de dernière délivrance de l'insuline + 28 jours (soit la durée de traitement de la dernière délivrance) :
 - pour les patients dont la date de dernière délivrance plus 28 jours est supérieure au 30 juin 2010, la période d'exposition est censurée au 30 juin 2010 ;
 - pour les patients avec un événement cancer ou décès, la période d'exposition est censurée à la date de l'événement ;
 - pour les patients avec plusieurs censures, c'est la première date de censure qui est retenue.
- La durée d'exposition est définie par la différence en jours entre la date de début et de fin de la période d'exposition définie ci-dessus.
- L'événement étudié est la survenue d'un cancer ou d'un décès.
 - la survenue d'un cancer définie par la mise en ALD cancer durant la période d'exposition définie ci-dessus. Le délai de survenue est égal à la différence en jours entre la date de début de la période d'exposition définie ci-dessus et la date de mise en ALD ;
 - la survenue d'un décès définie par une date décès durant la période d'exposition définie ci-dessus. Le délai de survenue est égal à la différence en jours entre la date de début de la période d'exposition définie ci-dessus et la date du décès ;
 - en cas de survenue de plusieurs événements durant la période d'exposition, c'est la date du premier événement qui est prise en compte.

- **DÉFINITION DE LA SURVENUE DU CANCER AU COURS DE LA PÉRIODE D'EXPOSITION PLUS 2 ANS (PÉRIODE À RISQUE D'ÉVÉNEMENT)**

- La date de point est définie au 30 juin 2010 (date de fin des données extraites de l'EGB).
- La période à risque d'événement commence à la date de 1^{ère} délivrance de l'insuline et se termine à la date de dernière délivrance de l'insuline + 28 jours (soit la durée de traitement de la dernière délivrance) + 730 jours :
 - pour les patients dont la date de dernière délivrance plus 758 jours est supérieure au 30 juin 2010, la période à risque d'événement est censurée au 30 juin 2010 ;
 - pour les patients décédés avant la date de point, la période à risque d'événement est censurée à la date du décès ;
 - pour les patients avec un événement cancer, la période à risque d'événement est censurée à la date de l'événement ;
 - pour les patients avec plusieurs censures, c'est la première date de censure qui est retenue.
- La durée à risque d'événement est définie par la différence en jours entre la date de début et de fin de la période à risque d'événement définie ci-dessus.

- L'événement étudié est la survenue d'un cancer :
 - la survenue d'un cancer est définie par la mise en ALD cancer durant la période à risque d'événement définie ci-dessus. Le délai de survenue est égal à la différence en jours entre la date de début de la période à risque d'événement définie ci-dessus et la date de mise en ALD ;
 - en cas de survenue de plusieurs événements durant la période à risque d'événement, c'est la date du premier événement qui est prise en compte.

- ***DÉFINITION DE LA SURVENUE DU CANCER OU DU DÉCÈS AU COURS DE LA PÉRIODE D'EXPOSITION PLUS 2 ANS (PÉRIODE À RISQUE D'ÉVÉNEMENT)***

- La date de point est définie au 30 juin 2010 (date de fin des données extraites de l'EGB).
- La période à risque d'événement commence à la date de première délivrance de l'insuline et se termine à la date de dernière délivrance de l'insuline + 28 jours (soit la durée de traitement de la dernière délivrance) + 730 jours :
 - pour les patients dont la date de dernière délivrance plus 758 jours est supérieure au 30 juin 2010, la période à risque d'événement est censurée au 30 juin 2010 ;
 - pour les patients avec un événement cancer ou décès, la période à risque d'événement est censurée à la date de l'événement ;
 - pour les patients avec plusieurs censures, c'est la première date de censure qui est retenue.
- La durée à risque d'événement est définie par la différence en jours entre la date de début et de fin de la période à risque d'événement définie ci-dessus.
- L'événement étudié est la survenue d'un cancer :
 - la survenue d'un cancer est définie par la mise en ALD cancer durant la période à risque d'événement définie ci-dessus. Le délai de survenue est égal à la différence en jours entre la date de début de la période à risque d'événement définie ci-dessus et la date de mise en ALD ;
 - la survenue d'un décès est définie par une date de décès durant la période à risque d'événement définie ci-dessus. Le délai de survenue est égal à la différence en jours entre la date de début de la période à risque d'événement définie ci-dessus et la date du décès ;
 - En cas de survenue de plusieurs événements durant la période à risque d'événement, c'est la date du premier événement qui est prise en compte.

2.7.2.2 Modélisation

La recherche des facteurs associés à la survenue des événements étudiés utilise la modélisation à risques proportionnels de Cox.

Les événements étudiés sont :

- la survenue d'un cancer ;
- la survenue d'un cancer ou du décès.

Les variables explicatives suivantes sont présélectionnées au seuil de 25% en analyse univariée :

- l'âge à la 1^{ère} délivrance d'insuline ;
- le sexe ;
- la catégorie d'insuline : Lantus[®], insuline humaine (variable d'ajustement forcée dans le modèle) ;
- patient incident / non incident (uniquement dans les modèles réalisés chez l'ensemble des patients) ;
- le type de diabète : 1 ou 2 (uniquement dans les modèles réalisés chez l'ensemble des patients) ;
- au moins une autre ALD survenue avant ou à la 1^{ère} délivrance d'insuline ;
- au moins une autre ALD survenue au cours de la période d'étude ;
- le ratio (nombre de délivrances d'insuline observé / nombre de délivrances théorique) en % ;
- l'année de début du diabète.

Une modélisation pas à pas descendante est réalisée en intégrant toutes les variables explicatives présélectionnées en analyse univariée puis en retirant une à une les variables les moins significativement associées à la survenue de l'évènement au seuil de 5% (test de Wald). L'hypothèse de proportionnalité des risques est vérifiée pour chaque variable explicative testée et, en cas de non respect de cette hypothèse, les variables concernées sont stratifiées en fonction du temps. La recherche d'interactions est effectuée pour toutes les variables systématiquement introduites et conservées dans les modèles multivariés. La recherche de facteurs de confusion entraînant de fortes variations des paramètres est également effectuée.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Yehezkel E, Weinstein D, Simon M, Sarfstein R, Laron Z, Werner H. Long-acting insulin analogues elicit atypical signalling events mediated by the insulin receptor and insulin-like growth factor-I receptor. *Diabetologia*. 2010 Sep 12.
2. Shukla A, Grisouard J, Ehemann V, Hermani A, Enzmann H, Mayer D. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Jun;16(2):429-41.
3. Rensing KL, Houttuintj Bloemendaal FM, Weijers EM, Richel DJ, Buller HR, Koolwijk P, et al. Could recombinant insulin compounds contribute to adenocarcinoma progression by stimulating local angiogenesis? *Diabetologia*. 2010 May;53(5):966-70.
4. Le Roith D. Insulin glargine and receptor-mediated signalling: clinical implications in treating type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007 Nov;23(8):593-9.
5. Kazda C, Sliker L, Ilag L, Byrd R, Rees T, Prince M. Appraising the mitogenicity of insulin analogues relative to human insulin-response to: Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, Laron Z, Werner H. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activity in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25(1): 41-9. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010 Mar;26(3):145-9.
6. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Gunster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. 2009 Sep;52(9):1732-44.
7. Jonasson JM, Ljung R, Talback M, Haglund B, Gudbjornsdottir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*. 2009 Sep;52(9):1745-54.
8. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia*. 2009 Sep 15.
9. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Halle JP, Hramiak I, et al. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia*. 2009 Sep;52(9):1971-3.
10. Colhoun HM. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*. 2009 Sep;52(9):1755-65.
11. Simon D, Balkau B. Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. *Diabetes Metab*. 2010 Jun;36(3):182-91.
12. Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet*. 2009 Aug 15;374(9689):511-3.
13. Gallagher EJ, Fierz Y, Ferguson RD, Leroith D. The pathway from diabetes and obesity to cancer, on the route to targeted therapy. *Endocr Pract*. 2010 Sep 14:1-30.
14. Call R, Grimsley M, Cadwallader L, Cialone L, Hill M, Hreish V, et al. Insulin--carcinogen or mitogen? Preclinical and clinical evidence from prostate, breast, pancreatic, and colorectal cancer research. *Postgrad Med*. 2010 May;122(3):158-65.
15. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, Pyorala K, Soderberg S, Pajak A, et al. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia*. 2010 Sep;53(9):1867-76.

16. Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia*. 2011 Jan;54(1):25-31.
17. Simon D. Diabetes treatment with insulin glargine and risk of malignancy: methodological pitfalls and ethical issues. *Diabetologia*. 2010 Jan;53(1):204-5.
18. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin*. 2010 Jul-Aug;60(4):207-21.
19. Johnson JA, Pollak M. Insulin, glucose and the increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2010 Oct;53(10):2086-8.
20. Grimaldi-Bensouda L, Marty M, Pollak M, Cameron D, Riddle M, Charbonnel B, et al. The international study of insulin and cancer. *Lancet*. 2010 Sep 4;376(9743):769-70.
21. Martin-Latry K, Begaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Mar;19(3):256-65.

ANNEXE : CODES ATC DÉFINISSANT LES CATÉGORIES D'INSULINES D'INTÉRÊT

- **Classe ATC définissant le groupe "Lantus®" :**
 - A10AE04 - DCI = "Insuline glargine" (pour injection d'action lente (basal)).

- **Classes ATC définissant le groupe "Insuline humaine" :**
 - A10AB01 - DCI = "Insuline Humaine" (pour injection d'action rapide),
 - A10AC01 - DCI = "Insuline Humaine" (pour injection d'action intermédiaire (basal)),
 - A10AD01 - DCI = "Insuline Humaine" (pour injection d'action intermédiaire et début d'action rapide (premix)),
 - A10AE01 - DCI = "Insuline Humaine" (pour injection d'action lente (basal)),

- **Classes ATC définissant le groupe "Autre analogue" :**
 - A10AB05 - DCI = "Insuline Aspartate" (pour injection d'action rapide),
 - A10AD05 - DCI = "Insuline Aspartate" (pour injection d'action intermédiaire et début d'action rapide (premix)),
 - A10AE05 - DCI = "Insuline Detemir" (pour injection d'action lente (basal)),
 - A10AB06 - DCI = "Insuline Glulisine" (pour injection d'action rapide),
 - A10AB04 - DCI = "Insuline Lispro" (pour injection d'action rapide),
 - A10AD04 - DCI = "Insuline Lispro" (pour injection d'action intermédiaire et début d'action rapide (premix)).

- **Classes ATC définissant le groupe "Associations d'insulines" :**

Toutes les co-délivrances, à la 1^{ère} délivrance, des catégories d'insulines suivantes :

 - Lantus® ± Insuline humaine ± Autre analogue,
 - Insuline humaine basale (A10AC01, A10AE01) ± Insuline humaine rapide (A10AB01) ± Insuline humaine premix (A10AD01),
 - Autre analogue basal (A10AE05) ± Autre analogue rapide (A10AB05, A10AB06, A10AB04) ± Autre analogue premix (A10AD05, A10AD04).