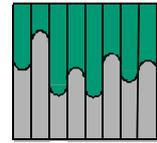




CENTRE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE DE BORDEAUX
INSERM
UNIVERSITE VICTOR SEGALEN



**SERVICE DE PHARMACOLOGIE
CIC 0005 PHARMACO-EPIDÉMIOLOGIE**



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

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 des Bénéficiaires de l'Assurance Maladie*

Synopsis d'étude

version du 06-12-2010

CENTRE COORDINATEUR

Service de Pharmacologie, INSERM CIC 0005 Pharmaco-Epidémiologie
Université Victor Segalen Bordeaux 2 – CHU de Bordeaux
Bâtiment Le Tondu – case 41
146 rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux Cedex

EQUIPE EN CHARGE DU PROJET

Centre coordinateur

Département de Pharmacologie Université Victor Segalen Bordeaux 2	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 - Fax : 05 57 57 46 71
<ul style="list-style-type: none">Dr Patrick BLIN Responsable scientifique	patrick.blin@u-bordeaux2.fr ☎ : 05 57 57 46 75 - Fax : 05 57 57 47 40
<ul style="list-style-type: none">Cécile DROZ-PERROTEAU Responsable des Opérations	cecile.droz@pharmaco.u-bordeaux2.fr ☎ : 05 57 57 47 37 - Fax : 05 57 57 47 40
<ul style="list-style-type: none">Régis LASSALLE Responsable Statistiques et Data- Management	regis.lassalle@pharmaco.u-bordeaux2.fr ☎ : 05 57 57 47 64 - Fax : 05 57 57 47 40
<ul style="list-style-type: none">Basmah AMBROSINO Statisticienne	basmah.ambrosino@u-bordeaux2.fr ☎ : 05 57 57 47 68 - Fax : 05 57 57 47 40
<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 - Fax : 05 57 57 47 40
Représentants du laboratoire Sanofi-Aventis France	
<ul style="list-style-type: none">Thomas BOREL Directeur de l'évaluation médico- économique et de la santé publique	Sanofi-Aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 PARIS thomas.Borel@sanofi-aventis.com ☎ : 01 41 29 40 25 - Fax : 01 41 29 40 00
<ul style="list-style-type: none">Nathalie BILLON Directeur Médical	nathalie.billon@sanofi-aventis.com ☎ : 01 41 29 40 00 - Fax : 01 41 29 40 00

1. SYNOPSIS D'ETUDE

TITRE Estimation du taux d'incidence 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 des Bénéficiaires de l'Assurance Maladie.

RATIONNEL A partir d'une demande de la HAS, Sanofi-Aventis France souhaite effectuer une analyse préliminaire des données l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie, pour décrire l'incidence de survenue de cancer chez les patients diabétiques traités par Lantus comparativement à un autre analogue (AA) et à l'Insuline Humaine (IH).

L'EGB est un échantillon représentatif des assurés sociaux français au 1/97ème qui inclut environ 530 000 bénéficiaires du régime général avec leurs caractéristiques démographiques, leurs données de consommations de soins de ville remboursés depuis 2003, mais il ne comprend pas d'information médicale, en dehors des Affections de Longue Durée (ALD) et leurs codes CIM10 associés.

De façon plus spécifique, l'EGB contient des informations sur la délivrance des insulines ainsi que sur les affections de longue durée (ALD) dans le champ du cancer. Sur la base de ces éléments, le laboratoire Sanofi-Aventis France a formulé une demande d'étude auprès du Service de Pharmacologie de Bordeaux qui a accès à l'EGB par l'intermédiaire de l'unité INSERM CIC 0005 de pharmaco-épidémiologie.

A partir des données de l'EGB, cette étude visera à estimer l'incidence des ALD cancers chez les patients traités par insuline globalement et selon le type d'insuline : Lantus, autre analogue ou insuline humaine. En fonction du début du traitement par insuline par rapport à leur entrée dans l'EGB, les patients peuvent être classés en patients en cours de traitement par insuline (traités par insuline lors de leur entrée dans l'EGB) et en patients initiant un traitement par insuline, définis comme les patients sans délivrance d'insuline pendant au moins 6 mois après leur entrée dans l'EGB.

Cette étude comprendra 3 étapes :

- **étape 1 : Cohorte de patients traités par insuline (en cours de traitement ou initiation).** Cette analyse portera sur les patients avec au moins une délivrance d'insuline, sans ALD cancer au moment de la première délivrance d'insuline dans l'EGB (en cours ou initiation) et évaluera la survenues d'ALD cancer au cours du suivi.
- **étape 2 : Cohorte de patients initiant un traitement par insuline ».** Cette analyse portera sur les patients avec une initiation d'insuline (sans délivrance d'insuline pendant au moins 6 mois après leur entrée dans l'EGB), sans ALD cancer au moment de l'initiation d'insuline et évaluera la survenue d'ALD cancer au cours du suivi.
- **étape 3 : Etude cas-témoins nichée** dans une cohorte de patients traités par insuline pour comparer le risque de cancer des différentes insulines, selon les effectifs et la puissance obtenue dans les étapes 1 et 2.

SOURCE DE DONNEES	<p>L'EGB est un échantillon permanent représentatif¹ de la population protégée par l'assurance maladie, qu'elle ait ou non perçu des remboursements de soins. Il contient actuellement les données longitudinales depuis 2003 d'environ 530 000 bénéficiaires du régime général (CNAM-TS).</p>
	<p>L'EGB contient les données suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Données socio-démographiques des patients (sexe, âge, commune de résidence) ; • Informations sur les professionnels de santé (prescripteur, acte médical et paramédical) ; • Informations sur les actes biologiques et radiologiques (nature de l'acte, date de délivrance et date des résultats) ; • Données sur les médicaments délivrés et remboursés (nom et dosage, nombre de boîtes délivrées, date de délivrance, prescripteur) ; • Les ALD et leur code CIM10 associé.
DONNEES EXTRAITES	<p>Pour chaque sujet, les données suivantes seront extraites :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Données démographiques (sexe, âge, date de décès) ; • Données de délivrance d'insuline (nom de l'insuline délivrée, nombre de boîtes prescrites et date de délivrance) ; • ALD et date d'entrée en ALD jusqu'en juin 2010 (6 mois de plus par rapport à la date d'inclusion maximale possible : le 31/12/09).
PUISSANCE ATTENDUE	<p>Puissance attendue au sein de l'EGB pour la mise en évidence d'un surrisque de survenue d'ALD cancer chez les exposés au Lantus par rapport aux autres insulines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etape 1 et 2 : dans une cohorte de patients sous insuline avec pour hypothèses un risque de survenue d'ALD cancer estimé à 3,1%, une fréquence d'exposition au Lantus d'environ 30% parmi toutes les insulines, il faudrait identifier dans l'EGB, afin de mettre en évidence un surrisque (RR) de survenue d'ALD cancer chez les exposés au Lantus par rapport aux autres insulines avec une puissance statistique $(1-\beta)$ au moins égale à 80% et un risque de 1^{ère} espèce $\alpha = 5\%$ en formulation bilatérale : <ul style="list-style-type: none"> - au moins 10 000 patients exposés au Lantus pour un RR = 1,2, - au moins 5 000 patients exposés au Lantus pour un RR = 1,3, - au moins 3 000 patients exposés au Lantus pour un RR = 1,4, - au moins 2 000 patients exposés au Lantus pour un RR = 1,5, - au moins 1 000 patients exposés au Lantus pour un RR = 1,7. • Etape 3 : dans une étude cas-témoins issue d'une cohorte de patients sous insuline, avec pour hypothèses 4 témoins par cas, afin de mettre en évidence une augmentation de la fréquence de survenue d'ALD cancer (OR) chez les exposés au Lantus par rapport aux autres insulines, si la fréquence d'exposition au Lantus des témoins varie de 30% à 50% avec une puissance

¹ Martin-Latry K, Begaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! Pharmacoepidemiol Drug Saf. Mar;19(3):256-65.

statistique (1- β) au moins égale à 80% et un risque de 1^{ère} espèce α = 5% en formulation bilatérale, il faudrait dans l'EGB :

- au moins 300 cas de survenue d'ALD cancer pour 8000 patients sous insuline pour un OR = 1,7
 - au moins 150 cas de survenue d'ALD cancer pour 5000 patients sous insuline pour un OR = 1,5
-

**ANALYSE
STATISTIQUE
ETAPE 1 ET 2**

La gestion des données et l'analyse statistique seront réalisées avec le logiciel SAS version 9.1 suivant un plan d'analyse statistique détaillé. Les principes généraux de l'analyse seraient les suivants :

a) Définition des catégories d'exposition

La date index pour chaque patient et chaque type d'insuline correspondra à la date de 1^{ère} délivrance présente dans l'EGB.

Dans le cas d'une initiation du traitement par insuline : la date index correspondra à la date de 1^{ère} délivrance d'insuline connue dans l'EGB après une période d'au moins 6 mois de consommation de soins sans insuline. Cette date sera considérée comme la date d'initiation.

Les 4 catégories de traitement d'intérêt à la date index seront :

- Lantus seul ;
- Insuline Humaine (IH) seule ;
- Autre Analogue (AA) seul ;
- Insuline en association.

Une description des caractéristiques générales des patients sera conduite selon les catégories de traitement d'intérêt à la date index (Lantus seul, IH seule, AA seul, Insuline en association, total : toutes insulines confondues). Par ailleurs, les différentes associations de traitement de la catégorie « Insuline en association » seront décrites.

Cette description concernera les caractéristiques démographiques et les types d'ALDs (autre que l'ALD cancer) de la population exposée à la date index (Lantus seul, IH seule, AA seul, Insuline en association, total : toutes insulines confondues).

b) Définition des profils d'utilisation d'insuline au cours du suivi de l'exposition (date de point = 31/12/2009)

Les 3 profils d'utilisation décrits seront :

1) **Traitement « persistant »** : patients pour lesquels la catégorie de traitement d'intérêt de la 1^{ère} délivrance est identique à la catégorie de la dernière délivrance, le traitement ayant été maintenu pendant toute la période de suivi de l'exposition :

- 1a- « persistant continu sans ajout » : patients pour lesquels les délivrances d'insuline au cours du suivi correspondent uniquement à la catégorie de traitement d'intérêt de la 1^{ère} délivrance, sans ajout d'autre type d'insuline ;
 - 1b- « persistant continu avec ajout maintenu » : patients pour lesquels les délivrances d'insuline au cours du suivi correspondent à la catégorie de traitement d'intérêt de la 1^{ère} délivrance avec ajout d'autre(s) type(s) d'insuline au cours du suivi, cet ajout étant maintenu à la fin du suivi ;
-

-
- 1c- « persistant avec ajout non maintenu » : patients pour lesquels les délivrances d'insuline au cours du suivi correspondent à la catégorie de traitement d'intérêt de la 1ère délivrance avec ajout puis retraités d'autre(s) type(s) d'insuline au cours du suivi, ces ajouts n'étant pas maintenus à la fin du suivi ;

2) **Traitement « switch »** : patients pour lesquels la catégorie de traitement d'intérêt de la 1ère délivrance n'est pas identique à la catégorie de la dernière délivrance, un traitement par insuline ayant été maintenu pendant toute la période de suivi de l'exposition ;

3) **Traitement « arrêt »** : patients pour lesquels le traitement de la catégorie de traitement d'intérêt de la 1ère délivrance n'a pas été maintenu jusqu'à la fin de la période de suivi de l'exposition : au moins 3 mois sans délivrance d'insuline avant la date de fin de suivi.

Une description des profils d'utilisation d'insuline au cours du suivi sera conduite selon les catégories de traitement d'intérêt à la date index (Lantus seul, IH seule, AA seul, Insuline en association, total : toutes insulines confondues).

c) Estimation de la durée d'exposition des traitements d'intérêt de la catégorie de traitement d'intérêt de la 1ère délivrance (Lantus seul, IH seule, AA seul, Insuline en association, total : toutes insulines confondues) : délai entre la date index et la date de dernière délivrance de l'insuline initiale d'intérêt dans l'EGB + 30 jours. La date de dernière délivrance de l'insuline initiale d'intérêt correspondra à la date de switch ou la date d'arrêt pour les patients de ces catégories.

d) Etude de la survenue d'ALD cancer au cours de la période d'étude (date de point = 30/06/2010), analyse de survie : méthode de Kaplan Meier (estimation de probabilité de survenue, représentations graphiques), tests de comparaisons du Log-Rank, modèles de Cox.

Les délais de suivi moyens, médians des patients ainsi que le nombre de patients années seront estimés selon les catégories de traitement d'intérêt à la date index (Lantus seul, IH seule, AA seul, Insuline en association, total : toutes insulines confondues).

L'estimation et la comparaison des probabilités de survenue d'ALD cancer sera conduite :

- au cours de la période d'étude selon les catégories de traitement d'intérêt à la date index (Lantus seul, IH seule, AA seul, Insuline en association, total : toutes insulines confondues) ;
- pendant la période d'exposition selon les catégories de traitement d'intérêt à la date index (Lantus seul, IH seule, AA seul, Insuline en association, total : toutes insulines confondues).

Une description des types d'évènements, de leur délai de survenue au cours du suivi et selon la période d'exposition sera conduite selon les catégories de traitement d'intérêt à la date index (Lantus seul, IH seule, AA seul, Insuline en association).

ETAPE 1	« Cohorte de patients traités par insuline (en cours de traitement ou initiation) »
OBJECTIF PRINCIPAL	Estimer l'incidence des cancers chez les patients traités par insuline (Lantus seul, IH seule, AA seul, Insuline en association, total : toutes insulines confondues).
METHODES	<p><u>Schéma général</u> :</p> <p>Etude de cohorte menée dans la base de données de remboursement de soins (EGB), avec identification des patients traités par insuline, présentant secondairement une ALD dont le(s) code(s) CIM 10 correspond(ent) au diagnostic de cancer (ALD d'intérêt). Le schéma général de l'étude est présenté dans la figure 1.</p>
POPULATION D'ETUDE	<p><u>Critères d'inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tous les patients ayant au moins une date de délivrance d'insuline dans l'EGB jusqu'au 31 décembre 2009 ; • Patients ne présentant pas d'ALD cancer au moment de leur 1^{ère} délivrance d'insuline dans l'EGB. <p><u>Critère de non inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients ayant une ALD cancer avant la 1^{ère} délivrance d'insuline dans l'EGB.
EFFECTIFS	<p>L'effectif étudié sera celui correspondant à la population d'étude dans la base de données de l'EGB.</p> <p><i>Une première estimation indique que 7 777 patients ayant un traitement par insuline pourraient être extraits de l'EGB parmi lesquels 1 705 (22%) ont eu une 1^{ère} délivrance de traitement par du Lantus seul. Au cours du suivi, la survenue de 281 cas d'ALD cancer permettrait de mettre en évidence un RR minimum de 1,47 avec une puissance au moins égale à 80%.</i></p>

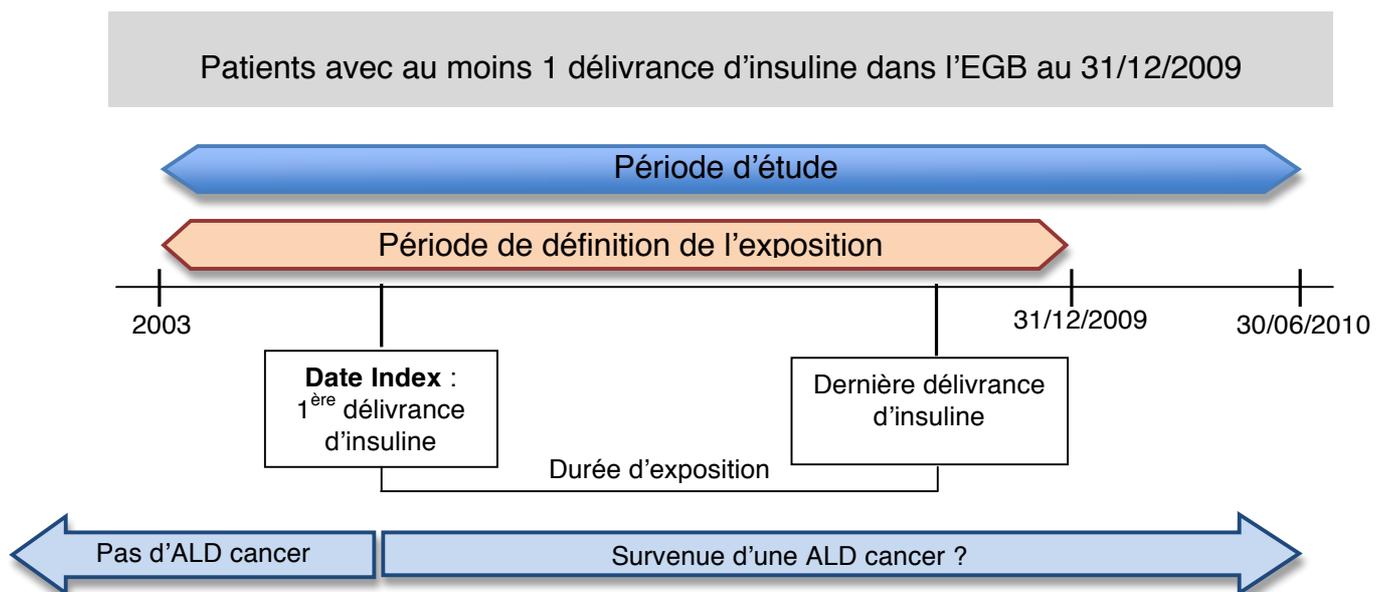


Figure 1 : Schéma général de l'étude « Cohorte de patients traités par insuline (en cours de traitement ou initiation) »

ETAPE 2	« Cohorte de patients initiant un traitement par insuline »
OBJECTIF PRINCIPAL	Estimer l'incidence des cancers chez les patients initiant un traitement par insuline (Lantus seul, IH seule, AA seul, Insuline en association, total : toutes insulines confondues).
METHODES	<p><u>Schéma général</u> :</p> <p>Etude de cohorte menée dans la base de données de remboursement de soins (EGB), avec identification des patients traités par insuline, présentant secondairement une ALD dont le(s) code(s) CIM 10 correspond(ent) au diagnostic de cancer (ALD d'intérêt). Le schéma général de l'étude est présenté dans la figure 2.</p>
POPULATION D'ETUDE	<p><u>Critères d'inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tous les patients ayant au moins 6 mois de consommation de soins sans insuline avant la 1^{ère} délivrance d'insuline connue dans l'EGB jusqu'au 31 décembre 2009 ; • Patients ne présentant pas d'ALD cancer au moment de leur 1^{ère} délivrance d'insuline dans l'EGB. <p><u>Critère de non inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients ayant une ALD cancer avant la 1^{ère} délivrance d'insuline dans l'EGB.
EFFECTIFS	<p>L'effectif étudié sera celui correspondant à la population d'étude dans la base de données de l'EGB.</p> <p><i>Une première estimation indique que 4 890 patients initiant un traitement par insuline pourraient être extraits de l'EGB parmi lesquels 1 623 (33%) initient leur traitement par du Lantus seul. Au cours du suivi la survenue de 151 cas d'ALD cancer permettrait de mettre en évidence un RR minimum de 1,53 avec une puissance au moins égale à 80%.</i></p>

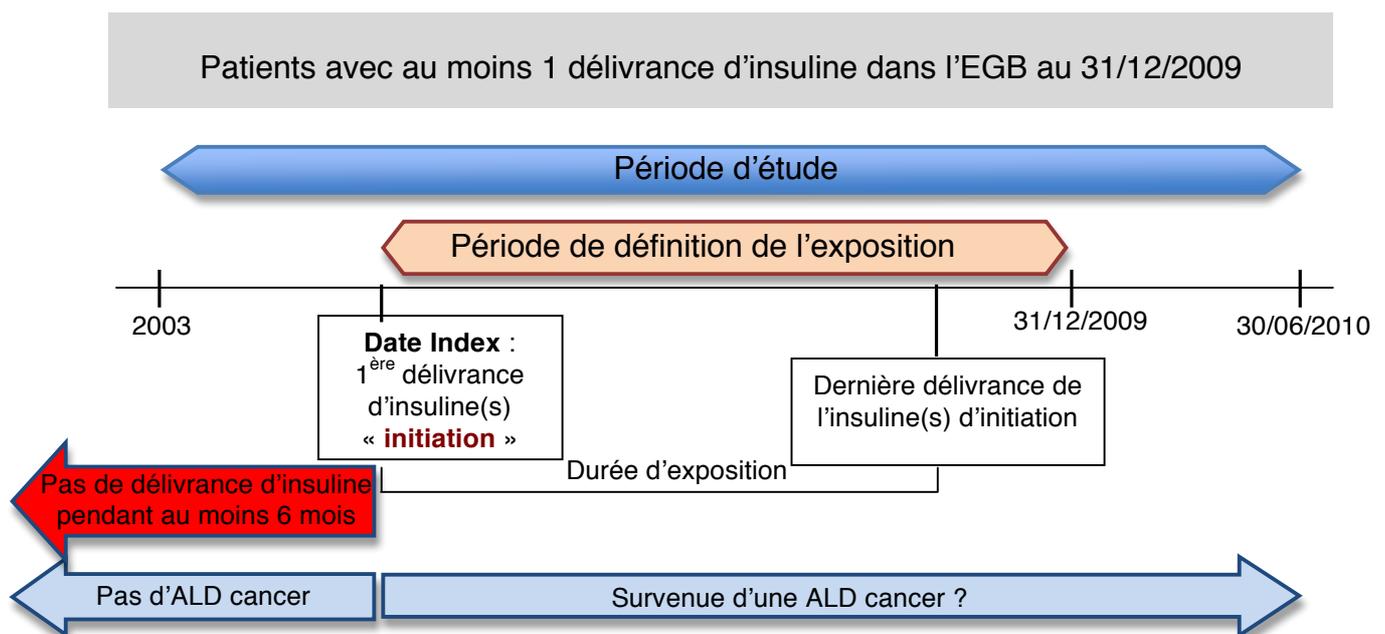


Figure 2 : Schéma général de l'étude « Cohorte de patients initiant un traitement par insuline »