

Etude de cohorte du risque de cancer dans une population traitée par insuline glargine en France

Congrès ADELFF / EPITER, 12 septembre 2012

PO Blotière, JP Fagot, P Ricordeau, A Weill, F Alla, H Allemand

Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés,
Paris

- 2009 : Mise en évidence d'un sur-risque de cancer chez les personnes exposées à l'insuline glargine
 - Tous cancers confondus :
 - Allemagne (Hemkens et al, 2009)
 - Ecosse (Colhoun et al, 2009)
 - En particulier cancer du sein :
 - Ecosse (Colhoun et al, 2009)
 - Suède (Jonasson et al, 2009)
- 2010 - 2011 : Autres études avec résultats contradictoires
- 2011 : Demande de l'ANSM à la CNAMTS d'évaluer une éventuelle association entre le risque de cancer, en particulier du sein, et l'exposition à l'insuline glargine

Schéma général de l'étude

- Cohorte rétrospective de patients ayant démarré un traitement par insuline lente ou intermédiaire en 2007, 2008 ou 2009
- Comparaison des risques de cancer entre patients exposés à des insulines de durée d'action comparables :
 - insuline glargine : A10AE04
 - insuline détémir : A10AE05
 - insuline humaine lente ou intermédiaire : A10AC01, A10AD01 et A10AE01

- Définition de l'exposition aux trois types d'insuline (et aux antidiabétiques oraux) :
 - condition d'exposition : au moins deux délivrances au cours d'une période de 6 mois
 - un patient est considéré comme exposé à partir du 12ème mois calendaire suivant la première délivrance,
 - l'exposition est présumée jusqu'à la fin du suivi, même après interruption du traitement
- Variable dépendant du temps
- Calcul d'une dose cumulée dépendant du temps

Critères d'inclusion et d'exclusion

- Inclusion :
 - Aucune délivrance d'insuline en 2006
 - Au cours de l'année précédant l'instauration :
 - Au moins 3 délivrances d'ADO
 - Être affilié au régime général de l'assurance maladie (hors SLM)
 - Être âgé de 40 à 79 ans à l'inclusion
 - Date d'entrée dans l'étude = première date à partir de laquelle la condition d'exposition est satisfaite
- Exclusion :
 - Diagnostic d'hospitalisation de cancer avant l'entrée dans l'étude ou dans les 12 mois qui suivent
 - ALD pour cancer au cours de la même période
 - Durée de suivi inférieure à 12 mois

Période de suivi

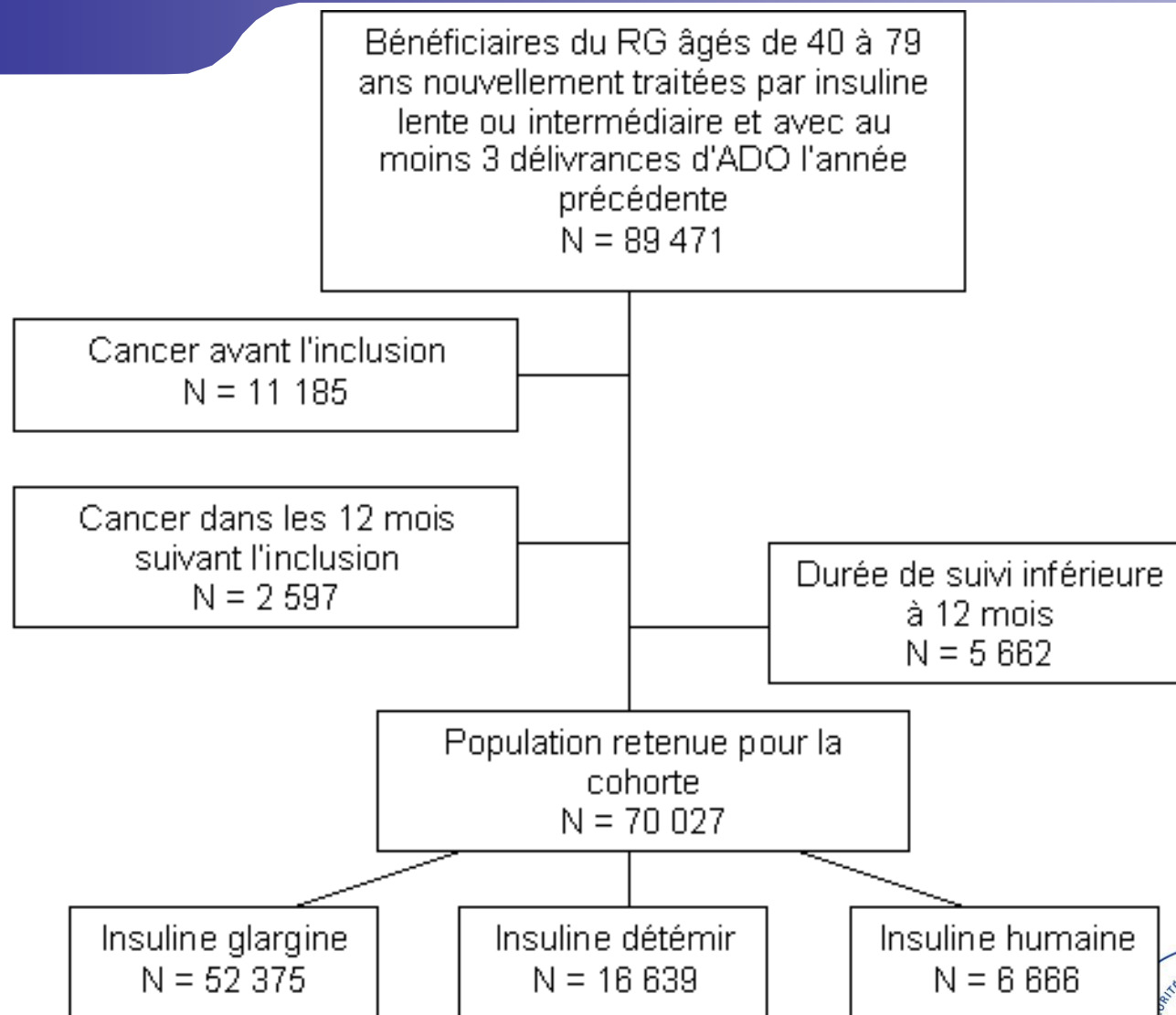
- Début : 12 mois après la date d'entrée dans l'étude
- Fin : survenue du premier des événements suivants :
 - cancer étudié ;
 - décès du patient ;
 - plus de 6 mois calendaires consécutifs sans aucun médicament remboursé ;
 - fin de la période d'étude au 31 décembre 2010

- Définis à partir des diagnostics principaux et reliés du PMSI MCO, HAD et SSR
- Critères principaux : survenue d'un cancer toutes localisations (C00-C97) et du sein (C50)
- Critères secondaires : survenue d'un cancer de la prostate (C61), colorectal (C18-C21), du foie (C22), du rein (C64), de la vessie (C67), du poumon (C33 et C34), ORL (C00-C14)

Analyses statistiques

- Rapport des taux d'incidence bruts
- HR estimés à partir de modèles de Cox multivariés à risques proportionnels **avec l'âge utilisé en échelle de temps**
- 3 modèles mis en œuvre selon les ajustements réalisés
- Modèles précédents mis en œuvre séparément pour les trois types d'insuline :
 - Exposition vs non exposition
 - Doses cumulées en terciles vs non exposition

Diagramme d'inclusion



Rapport des taux d'incidence bruts selon l'exposition à une insuline lente ou intermédiaire - tous cancers et cancer du sein

		Exposition ^a	Nombre de patients	Nombre de cas	Taux d'incidence ^b	IRR avec IC à 95%	
						IRR	IC à 95%
Tous cancers	Insuline glargine	E	52 375	1 391	1 622	0,99	[0,89 - 1,09]
		NE	17 652	498	1 643		
	Insuline détémir	E	16 639	405	1 582	0,96	[0,86 - 1,08]
		NE	53 388	1 484	1 641		
	IH	E	6 666	191	1 714	1,06	[0,91 - 1,23]
		NE	63 361	1 698	1 618		
Sein	Insuline glargine	E	25 298	114	271	1,02	[0,71 - 1,47]
		NE	8 687	40	264		
	Insuline détémir	E	8 302	38	297	1,14	[0,79 - 1,64]
		NE	25 683	116	261		
	IH	E	3 401	15	258	0,96	[0,56 - 1,63]
		NE	30 584	139	270		

Source SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010

^a E Exposés / NE Non exposés

^b en personnes-années

Risque de tous cancers et de cancer du sein : HR ajustés estimés à partir des trois modèles de Cox multivariés

		Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
		HR	IC à 95%	HR	IC à 95%	HR	IC à 95%
Tous cancers	Insuline glargine	0,97	[0,87 - 1,07]	0,97	[0,88 - 1,08]	1,04	[0,93 - 1,16]
	Insuline détémir	1,02	[0,91 - 1,13]	1,04	[0,93 - 1,16]	1,01	[0,89 - 1,13]
	IH	1,02	[0,88 - 1,19]	0,99	[0,85 - 1,15]	0,91	[0,76 - 1,08]
Sein	Insuline glargine	1,01	[0,71 - 1,45]	1,00	[0,70 - 1,44]	1,08	[0,72 - 1,62]
	Insuline détémir	1,16	[0,81 - 1,68]	1,10	[0,76 - 1,60]	1,08	[0,72 - 1,62]
	IH	0,93	[0,55 - 1,59]	1,02	[0,59 - 1,75]	1,03	[0,56 - 1,88]

Source SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010

Modèle 1 : ajustement sur le sexe (tous cancers)

Modèle 2 : ajustement supplémentaire sur l'exposition aux antidiabétiques oraux

Modèle 2 : ajustement supplémentaire sur l'ancienneté du diabète

Insuline glargine : risque de tous cancers et de cancer du sein selon la dose cumulée au cours du suivi

		Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
		HR	IC à 95%	HR	IC à 95%	HR	IC à 95%
Tous cancers	[0 - 14 000 UI[0,96	[0,85 - 1,08]	0,96	[0,85 - 1,08]	1,04	[0,91 - 1,18]
	[14 000 - 27 000 UI[0,98	[0,86 - 1,11]	0,98	[0,86 - 1,11]	1,01	[0,88 - 1,16]
	27 000 UI et plus	0,97	[0,84 - 1,11]	0,98	[0,85 - 1,12]	1,06	[0,91 - 1,24]
Sein	[0 - 14 000 UI[0,91	[0,59 - 1,40]	0,90	[0,58 - 1,39]	0,88	[0,54 - 1,45]
	[14 000 - 27 000 UI[0,91	[0,58 - 1,42]	0,91	[0,58 - 1,42]	1,02	[0,62 - 1,67]
	27 000 UI et plus	1,33	[0,85 - 2,09]	1,31	[0,84 - 2,05]	1,49	[0,91 - 2,45]

Source SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010

Modèle 1 : ajustement sur le sexe (tous cancers)

Modèle 2 : ajustement supplémentaire sur l'exposition aux antidiabétiques oraux

Modèle 2 : ajustement supplémentaire sur l'ancienneté du diabète

Conclusion

- Cancer du sein et « tous cancers » :
 - Pas de sur-risque observé dans la population des diabétiques de type 2 exposés à l'insuline glargine comparé aux autres insulines basales
 - Pas de sur-risque significatif pour les doses les plus élevées
- Pas de sur-risque pour les sept autres localisations tumorales (résultats non reportés ici)
- Forces de l'étude :
 - réalisée sur une grande cohorte (70 000 personnes incluses)
 - population peu sélectionnée
 - prise en compte du risque de causalité inverse
- Limites :
 - Absence d'information directe sur certains facteurs de confusion potentiels (tabagisme, IMC)
 - Durée de suivi maximale de 4 ans
 - Allongement de la période de suivi dans les années à venir
- Publication à venir : *Does insulin glargine increase the risk of cancer compared to other basal insulins? A French nationwide cohort study based on national administrative databases - Diabetes Care*