

Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France

Une étude de cohorte

à partir des données du SNIIRAM

**Anke Neumann, Alain Weill, Philippe Ricordeau,
Jean-Paul Fagot, François Alla, Hubert Allemand**

Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Paris

Plan

- **Méthode**

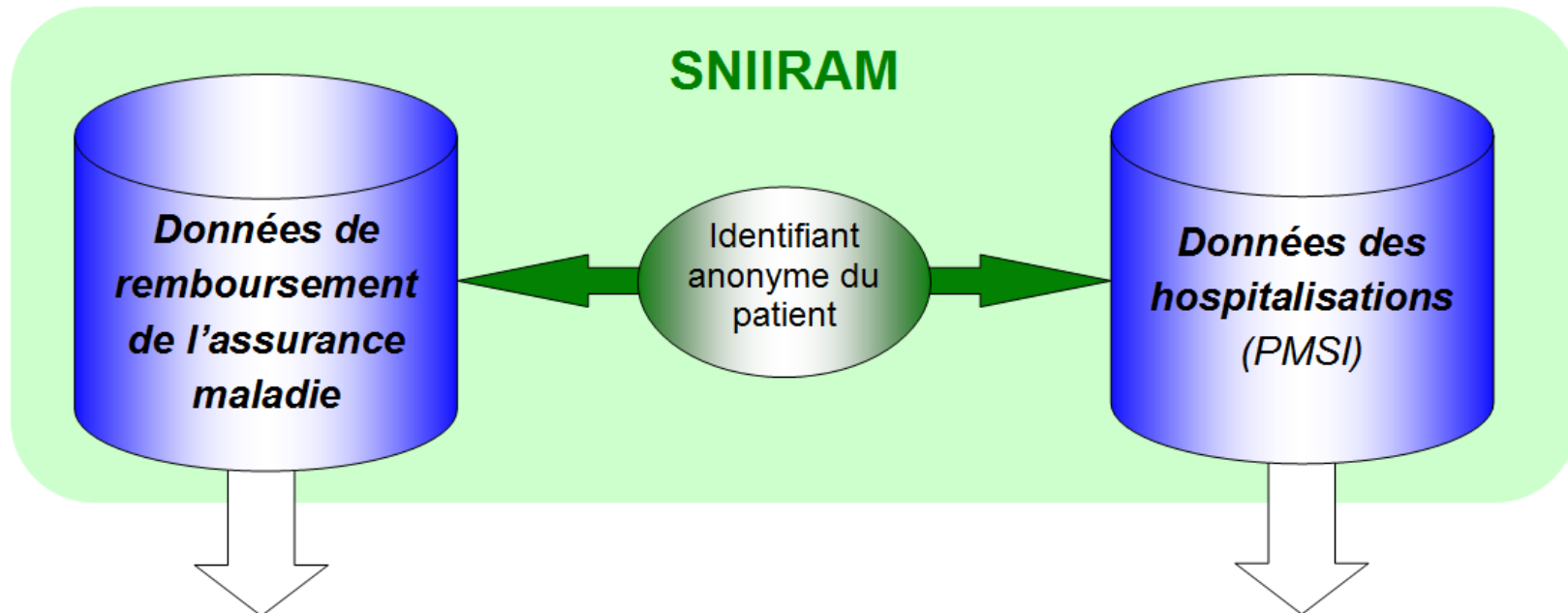
- Sources de données et construction de la **cohorte**
- Identification des cas de **cancer de la vessie**
- Définition de l'**exposition aux médicaments antidiabétiques**
- Schéma du suivi des patients

- **Résultats**

- Description de la cohorte
- **Risque de cancer de la vessie**
- Risque d'autres cancers
- Indicateurs tabagisme
- Analyses de sensibilité

- **Conclusion et contexte**

Méthode : sources de données



- Délivrances de **médicaments antidiabétiques**
- Prise en charge du patient au titre
 - D'une ALD (affection de longue durée)
 - De la CMUC (couverture maladie universelle complémentaire)
- Date de décès

- Hospitalisations pour **cancer de la vessie**
- Autres hospitalisations

Méthode : construction de la cohorte

- **Critères d'inclusion** : en **2006**,
 - Présence de **diabète** (délivrance d'un médicament antidiabétique) et
 - **Entre 40 et 79 ans** d'âge et
 - Affiliation au régime général de l'assurance maladie stricto sensu
- **Critères d'exclusion** :
 - **Cas de cancer de la vessie prévalents** : patients pour lesquels un cancer de la vessie a été détecté
 - Avant l'entrée dans l'étude ou dans les 6 mois qui suivent
 - Selon les données de 2005 et 2006
 - Du PMSI MCO/HAD/SSR
 - Des affections de longue durée (ALD)
 - Patients en **maladie professionnelle** pour cancer de la vessie

Méthode : identification des cas de cancer de la vessie (1)

- **Diagnostic de cancer de la vessie** (code CIM-10 C67) dans le PMSI MCO
 - En diagnostic principal/relié ou
 - En diagnostic associé, si diagnostic principal/relié de métastases (C77, C77 ou C79) **et**
- Réalisation d'un **acte spécifique** au cours du même séjour :
 - **Acte chirurgical** traceur lourd :
 - Cystectomies totales ou partielle par laparotomie ou
 - Cystoscopie et/ou
 - Instillation vésicale d'**agent pharmacologique** par cathétérisme urétral et/ou
 - **Chimiothérapie** et/ou
 - **Radiothérapie***

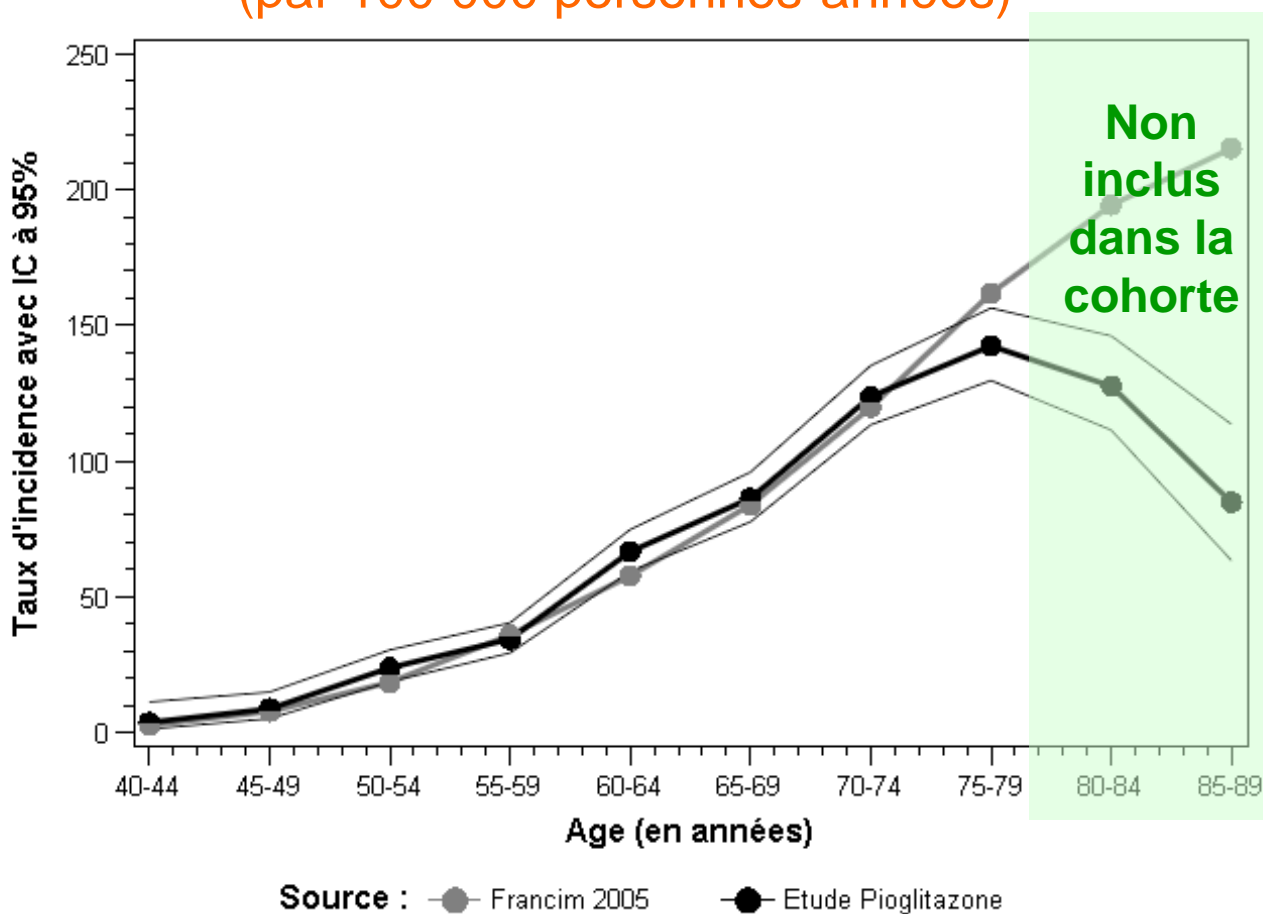
* Les données de la radiothérapie dans le privé étant absentes du PMSI, les actes CCAM de radiothérapie réalisés en ville (dans une période de +/- 3 mois) étaient également admis.

Méthode : identification des cas de cancer de la vessie (2)

Patients diabétiques

Cohorte de 2006 suivie jusqu'à fin 2009 (régime général stricto sensu)

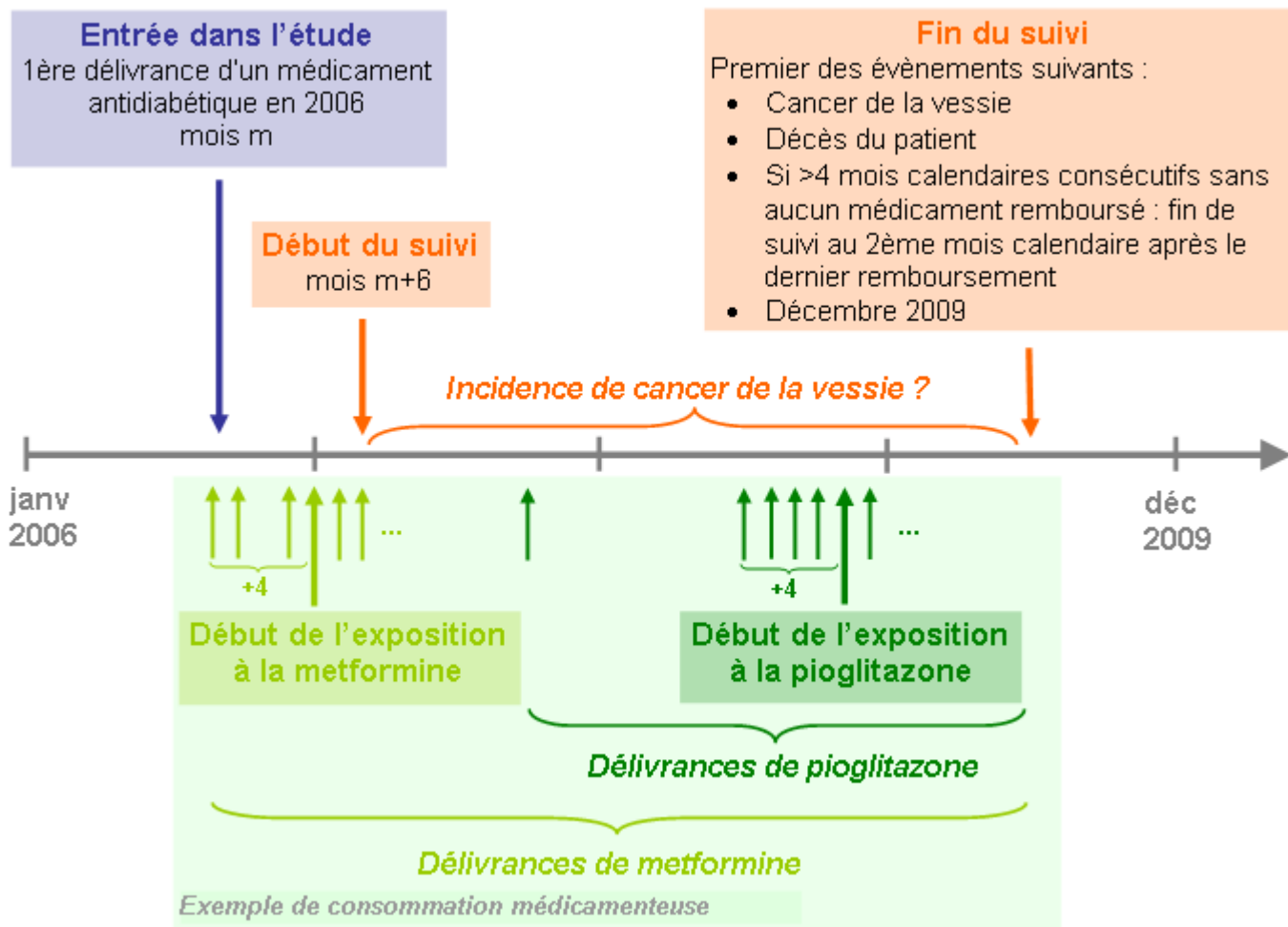
Taux d'incidence de cancer de la vessie chez les hommes (par 100 000 personnes-années)



Méthode : définition de l'exposition aux médicaments

- **Six classes** de médicaments antidiabétiques :
 - **Pioglitazone**
 - Sulfamides
 - Rosiglitazone
 - Autres antidiabétiques oraux (ADO)
 - Metformine
 - Insuline
- Pour chaque classe :
 - **Critère d'exposition** : au moins deux délivrances au cours d'une période de 6 mois consécutifs
 - **Modélisation par une variable** unidirectionnelle et **dépendant du temps** : le patient est considéré comme exposé
 - A partir du 4ème mois après le moment où le critère d'exposition est satisfaite pour la première fois et
 - Jusqu'à la fin du suivi

Méthode : schéma du suivi des patients



Résultat : description de la cohorte

Patients diabétiques de 40 à 79 ans

Cohorte de 2006 suivie jusqu'à fin 2009 (régime général stricto sensu)

Caractéristiques	Ensemble	Non-exposés à la pioglitazone	Exposés à la pioglitazone
N	1 491 060	1 335 525	155 535
Hommes	796 586	712 831 (53,4%)	83 755 (53,8%)
Age moyen	63,2 ans	63,4 ans	61,5 ans
Exposition à d'autres médicaments antidiabétiques			
Rosiglitazone	153 334	126 876 (9,5%)	26 458 (17,0%)
Metformine	1 039 844	911 143 (68,2%)	128 701 (82,7%)
Sulfamides	853 605	741 380 (55,5%)	112 225 (72,2%)
Autres ADO	440 633	371 447 (27,8%)	69 186 (44,5%)
Insuline	398 835	368 913 (27,6%)	29 922 (19,2%)

Effectif (%)

Résultat : risque de cancer de la vessie (1)

Patients diabétiques de 40 à 79 ans

Cohorte de 2006 suivie jusqu'à fin 2009 (régime général stricto sensu)

	Exposition à la pioglitazone	Nb pat	Nb cas	Temps de suivi (en mois)		Taux d'incidence brut (par 100 000 personnes - années) Avec IC à 95%		
				Sans exposition à la pioglitazone	Avec exposition à la pioglitazone			
Ensemble	Non	1 335 525	1 841	49 687 604	-	42,8	40,9	44,8
	Oui	155 535	175	1 954 722	4 254 893	49,4	42,6	57,2
Hommes	Non	712 831	1 628	26 319 602	-	71,3	68,0	74,9
	Oui	83 755	168	1 062 094	2 274 949	85,5	73,3	99,7

Résultat : risque de cancer de la vessie (2)

Patients diabétiques de 40 à 79 ans

Cohorte de 2006 suivie jusqu'à fin 2009 (régime général stricto sensu)

	Ensemble (N=1 491 060 ; 2 016 cas)			Hommes (N=796 586 ; 1 790 cas)		
	HR* avec valeur P et IC à 95%			HR* avec valeur P et IC à 95%		
Sexe , référence Femmes						
Hommes	7,65	<0,01	(6,66-8,79)			
Age (années) , référence 40-44						
45-49	2,51	0,10	(0,85-7,41)	2,39	0,17	(0,68-8,4)
50-54	5,70	<0,01	(2,08-15,6)	6,64	<0,01	(2,09-21,13)
55-59	7,89	<0,01	(2,93-21,28)	9,65	<0,01	(3,08-30,25)
60-64	15,34	<0,01	(5,72-41,13)	18,82	<0,01	(6,04-58,67)
65-69	20,61	<0,01	(7,7-55,19)	24,57	<0,01	(7,89-76,5)
70-74	30,37	<0,01	(11,36-81,17)	35,54	<0,01	(11,43-110,49)
75-79	35,08	<0,01	(13,12-93,8)	41,32	<0,01	(13,28-128,53)
Exposition aux médicaments antidiabétiques						
Pioglitazone**	1,22	0,01	(1,05-1,43)	1,28	<0,01	(1,09-1,51)
Rosiglitazone**	1,08	0,35	(0,92-1,26)	1,10	0,25	(0,93-1,3)
Metformine**	1,03	0,60	(0,93-1,13)	1,03	0,58	(0,93-1,14)
Sulfamides**	0,92	0,08	(0,84-1,01)	0,91	0,06	(0,83-1,01)
Autres ADO**	1,00	0,93	(0,9-1,11)	0,95	0,40	(0,85-1,07)
Insuline**	1,08	0,15	(0,97-1,21)	1,08	0,20	(0,96-1,21)

* Hazard ratio (HR) estimé à partir d'un modèle de Cox incluant le sexe, l'âge et l'exposition aux médicaments antidiabétiques

** Référence : non-exposition

Résultat : risque de cancer de la vessie (3)

Patients diabétiques de 40 à 79 ans

Cohorte de 2006 suivie jusqu'à fin 2009 (régime général stricto sensu)

Utilisation de pioglitazone (à compter de 2006)	Ensemble (N=1 491 060 ; 2 016 cas)			Hommes (N=796 586 ; 1 790 cas)		
	HR* avec valeur P et IC à 95%			HR* avec valeur P et IC à 95%		
Dose cumulée (mg) **						
< 10 500	1,12	0,34	(0,89-1,40)	1,17	0,21	(0,92-1,48)
10 500-27 999	1,20	0,16	(0,93-1,53)	1,24	0,10	(0,96-1,60)
≥ 28 000	1,75	<0,01	(1,22-2,50)	1,88	<0,01	(1,30-2,71)
Durée cumulée (jours) **						
<360	1,05	0,68	(0,82-1,36)	1,10	0,49	(0,84-1,43)
360-719	1,34	0,03	(1,02-1,75)	1,39	0,02	(1,06-1,84)
≥ 720	1,36	0,02	(1,04-1,79)	1,44	0,01	(1,09-1,91)

* Hazard ratio (HR) estimé à partir d'un modèle de Cox incluant le sexe, l'âge et l'exposition aux médicaments antidiabétiques

** Référence : non-exposition à la pioglitazone

Point méthodologique :

Calcul de la durée cumulée en comptant un jour par comprimé délivré

Résultat : risque d'autres cancers

Patients diabétiques de 40 à 79 ans

Cohorte de 2006 suivie jusqu'à fin 2009 (régime général stricto sensu)

	Nb patients	Nb cas	Exposition à la pioglitazone**		
			HR*	avec valeur P	et IC à 95%
Cancer du poumon	1 493 472	9 298	0,94	0,15	(0,87-1,02)
Cancer ORL	1 495 411	2 868	0,85	0,04	(0,73-0,99)
Cancer colo-rectal	1 485 146	10 618	0,97	0,45	(0,90-1,05)
Cancer du sein (femmes)	671 510	6 820	0,91	0,05	(0,83-1,00)
Cancer du rein	1 495 787	2 861	0,91	0,22	(0,79-1,06)

* *Hazard ratio* (HR) estimé à partir d'un modèle de Cox incluant le sexe, l'âge et l'exposition aux médicaments antidiabétiques

** Référence : non-exposition à la pioglitazone

Point méthodologique :

Identification des cas de cancer à partir des diagnostics du PMSI MCO (sans condition relative aux actes)

Résultat : indicateurs de tabagisme et de précarité

- Traitement médicamenteux d'une **bronchopneumopathie chronique obstructive** en 2006 (au moins trois dates de délivrance différentes de Combivent® ou de Spiriva®) :
 - **0,89%** pour les **exposés à la pioglitazone** vs **1,11%** pour les non-exposés
- **Diagnostic lié au tabagisme** selon le PMSI MCO 2006 (F17 - Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de tabac, Z71.6 - Conseil pour tabagisme, Z72.0 - Difficultés liées à l'usage du tabac, sans abus) :
 - **1,09%** pour les **exposés à la pioglitazone** vs **1,41%** pour les non-exposés
- **Couverture mutuelle universelle complémentaire** (CMUc) chez les personnes de moins de 60 ans
 - **12,9%** pour les **exposés à la pioglitazone** vs **15,0%** pour les non-exposés



Toutes les **différences** étaient **significatives**, y compris après l'ajustement sur l'âge et le sexe

SECURITE SOCIALE



**l'Assurance
Maladie**

Résultat : analyses de sensibilité

- Prise en compte de **l'âge** :
 - Ajustement sur l'âge comme **variable dépendant du temps**
 - Utilisation de l'âge (en mois) comme **échelle de temps**
- **Ancienneté/avancement du diabète** :
 - Ajustement supplémentaire sur le **nombre de classes de médicaments** auxquelles le patient est exposé en début de suivi
 - Parmi les patients en ALD (affection de longue durée) pour diabète : ajustement supplémentaire sur **l'ancienneté de l'ALD diabète**
- Identification des cas de **cancer de la vessie**
 - Sans condition relative aux actes
- **Instauration** du traitement par pioglitazone :
 - Exclusion des patients avec une délivrance au 1er semestre 2006



Résultats proches
de ceux du modèle initial

Conclusion (1)

Résumé des résultats

- **Association de faible amplitude**, mais **significative**, entre exposition à la pioglitazone et cancer de la vessie, avec **effet dose** et **spécificité** :
 - Pas de sur-risque de cancer de la vessie avec les autres antidiabétiques
 - Pas d'augmentation du risque avec pioglitazone pour les cinq autres cancers étudiés (poumon, ORL, colo-rectal, sein, rein)
- Nombreuses **analyses de sensibilité** : stabilité des résultats
- Plusieurs arguments relatifs au tabagisme : probablement pas plus de fumeurs parmi les exposés à la pioglitazone que parmi les non-exposés
- **Résultats similaires à ceux de l'étude de Lewis et coll. (2011)**
 - Toutes durées confondues : HR 1,22 [1,05-1,43] vs HR 1,2 [0,9-1,5]
 - Après 2 ans d'exposition : HR 1,36 [1,04-1,79] vs HR 1,4 [1,03-2,0]

D'autres résultats, plus récemment publiés au BMJ :

- Azoulay et coll (31 mai 2012) : HR 1,83 [1,10-3,05]
- Colmers et coll (3 juillet 2012), Kermode-Scott (4 juillet 2012) : HR 1,26
(méta-analyse intégrant les résultats de l'étude CNAMTS)

Conclusion (2)

Exemple d'une étude en pharmaco-épidémiologie à partir des données SNIIRAM

- Avec **certaines limites** :
 - Recueil de données à des fins autres que épidémiologiques
 - **Absence de certaines données** cliniques (tabagisme ...) et socio-professionnelles
 - Limites inhérentes aux **études observationnelles**
- **Rapidement réalisable** à un coût modeste
- Avec des **effectifs considérables**



Pour en savoir plus :

- Rapport CNAMTS du 7 juin 2011 (<http://www.ameli.fr>)
- Article scientifique publié dans Diabetologia 2012

Contexte

- L'**ANSM** (ex Afssaps) demande l'étude à la CNAMTS (**17/1/2011**)
- Rédaction du protocole d'étude en concertation avec l'ANSM
- Demande d'autorisation CNIL pour le rechargement des données de remboursement 2006-2008 (16/2/2011)
- Réponse favorable de la CNIL (4/3/2011)
- Rechargement des données 2006-2008 et réalisation de l'étude
- Transmission du rapport à l'ANSM (30/5/2011)
- Présentation de l'étude en **commission AMM** (**9/6/2011**)
→ **Retrait de la pioglitazone du marché en France**
- Présentation de l'étude à l'**EMA** (**20/6/2011**)
→ **Maintien de l'AMM européenne**, en renforçant les mises en garde