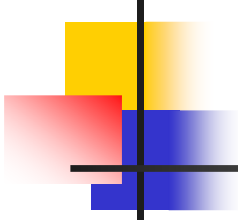


Étude observationnelle du risque de cancer de la vessie dans une population traitée par pioglitazone

**Présentation de l'étude CNAMTS
à la commission d'AMM
du 9 juin 2011**



Objectifs

- **Objectif principal** : recherche d'une association entre l'exposition à la pioglitazone et la survenue d'un cancer de la vessie
- **Objectif secondaire** : rechercher un éventuel effet-dose

Méthode : population et source des données

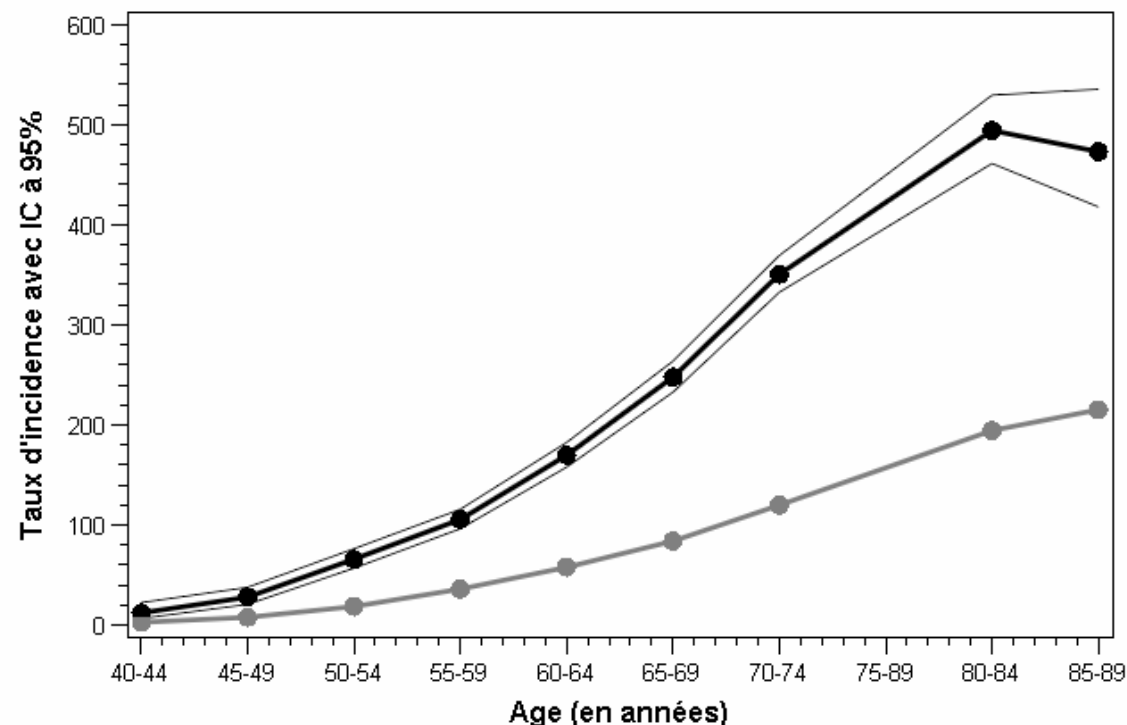
- Source des données : SNIIRAM et PMSI, avec chaînage des données de l'assurance maladie aux données des hospitalisations
- Sélection de patients du régime général hors sections locales mutualistes (SLM) soit 49,7 millions de personnes
- Design: **cohorte historique** de patients traités par antidiabétiques en 2006 et suivis jusqu'en 2009, avec comparaison des exposés/non exposés à la pioglitazone

Méthode : déf. des cas de cancer de la vessie

- Définition (critère large) = tous les cas incidents avec une hospitalisation pour cancer de la vessie (quel que soit l'acte effectué)

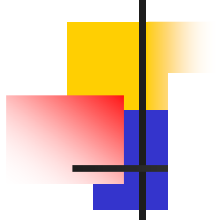
*Taux d'incidence de cancer de la vessie
(par 100 000 personnes-années)*

Sexe=Hommes



Source : —●— Francim 2005 —●— Etude Pioglitazone

Méthode : déf. des cas de cancer de la vessie



- Diagnostic principal (DP) **ou** diagnostic relié (DR) avec code C67 (cancer de la vessie) *

et

- dans le même séjour un acte chirurgical traceur lourd** et/ou instillation vésicale d'agent pharmacologique par cathétérisme urétral et/ou chimiothérapie et/ou radiothérapie

** ou diagnostic associé (DAS) en C67 si DP ou DR en C77, C78 ou C79 (métastases)
diagnostic associé (DAS) en C67 si DP ou DR en C77, C78 ou C79 (métastases)*

*** Chirurgies = cystectomies totales par laparotomie, cystectomies partielles par laparotomie ou cœlioscopie*

Cancers diagnostiqués (CIM 10) (5 853 cas)

Résections et exérèses de lésions de la vessie (5 376 cas)

Cancers avec traitements spécifiques (2 346 cas)

- Radiothérapies
- Chimiothérapies
- Cystectomies totales ou partielles
- Instillations vésicales

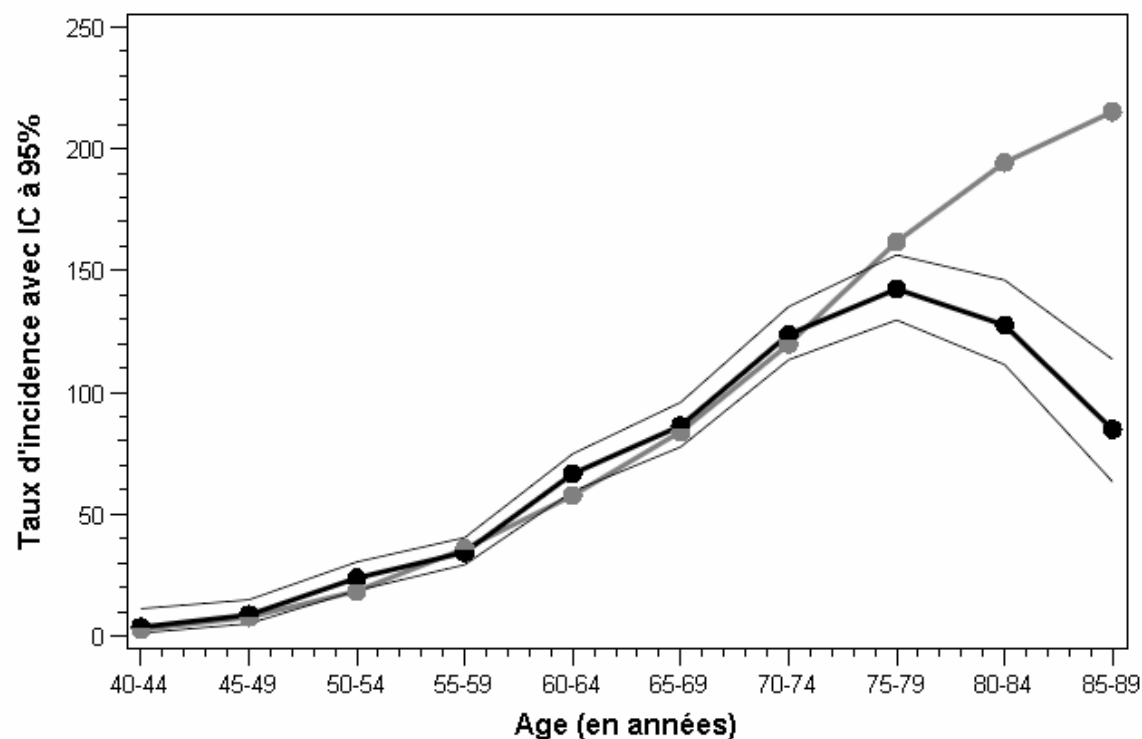
Résections et exérèses de lésions de la vessie sans diagnostic de cancer
(environ 20 000 séjours)

Méthode : déf. des cas de cancer de la vessie

- Age des patients inclus: 40 à 79 ans = classe d'âges présentant la meilleure concordance entre les données de l'étude et celles des registres

*Taux d'incidence de cancer de la vessie (diagnostic+acte)
(par 100 000 personnes-années)*

Sexe=Hommes



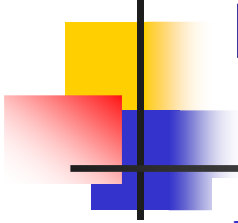
Source : —●— Francim 2005 —●— Etude Pioglitazone

IALE



**l'Assurance
Maladie**

Caisse Nationale



Méthode : population et source de données

- Critères d'inclusion dans la cohorte:
 - être âgé de 40 à 79 ans au 31 décembre 2006
 - être affilié au régime général de l'assurance maladie (hors sections locales mutualistes)
 - être atteint de diabète, défini par la délivrance d'au moins un médicament antidiabétique en 2006 (pioglitazone, autre glitazone, metformine, sulfamide, autres antidiabétiques oraux et/ou insuline)
- Critères d'exclusion:
 - 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 PMSI et/ou ALD pour les années 2005 et 2006)
 - patients en maladie professionnelle pour cancer de la vessie



Méthode : définition de l'exposition

- La date de la première délivrance d'un médicament antidiabétique en 2006 marque l'entrée du patient dans l'étude
- Définition de l'exposition à la pioglitazone (idem pour tout autre médicament antidiabétique):
 - au moins deux délivrances au cours d'une période de 6 mois entre 2006 et 2009
 - une variable unidirectionnelle et dépendante du temps est définie comme suit : un patient est considéré comme exposé à partir du 4ème mois calendaire après l'exposition et jusqu'à la fin du suivi

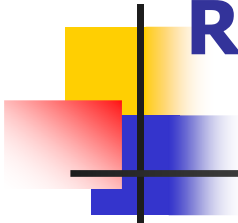


Méthode : analyse statistique

- Comparaison des caractéristiques des patients exposés à la pioglitazone vs non exposés : test de χ^2 pour les variables discrètes et test de Wilcoxon pour les variables continues
- Analyse du lien entre l'exposition à la pioglitazone et le cancer de la vessie: modèle de Cox ajustant sur les facteurs de confusion potentiels recueillis (âge, sexe, autres traitements)
- Analyses secondaires pour cinq autres localisations de cancer: poumon, ORL, colorectal, sein (femme) et rein

Résultats : description de la population (1)

Caractéristiques	Ensemble	Non-Exposés Pioglitazone	%	Exposés Pioglitazone	%
Population totale	1 491 060	1 335 525	89,6%	155 535	10,4%
Femmes	694 474	622 694	46,6%	71 780	46,2%
Hommes	796 586	712 831	53,4%	83 755	53,8%
âge moyen		63,4 ans		61,5 ans	



Résultats : description de la population (2)

Risque de cancer de la vessie = 2 016 / 1 491 060

*soit 4 pour 10 000 personnes année
dans la cohorte des 40-79 ans*

HR ajusté cancer de la vessie =

hommes/femmes = 7,7 [6,7-8,8]

Résultats : description de la population (3)

Risque de cancer de la vessie [*actes et diagnostic*] chez les patients diabétiques de 40-79 ans
Cohorte de 2006 et durée d'observation à fin 2009. Données Cnamts.

	Ensemble		Hommes	
	HR avec IC à 95%	<i>p</i>	HR avec IC à 95%	<i>p</i>
40 à 44 ans (référence)				
45 à 49 ans	2,51 (0,85 - 7,41)	0,10	2,39 (0,68 - 8,40)	0,17
50 à 54 ans	5,70 (2,08 - 15,6)	0,00	6,64 (2,09 - 21,13)	0,00
55 à 59 ans	7,89 (2,93 - 21,28)	0,00	9,65 (3,08 - 30,25)	0,00
60 à 64 ans	15,34 (5,72 - 41,13)	0,00	18,82 (6,04 - 58,67)	0,00
65 à 69 ans	20,61 (7,70 - 55,19)	0,00	24,57 (7,89 - 76,50)	0,00
70 à 74 ans	30,37 (11,36 - 81,17)	0,00	35,54 (11,43 - 110,49)	0,00
75 à 79 ans	35,08 (13,12 - 93,80)	0,00	41,32 (13,28 - 128,53)	0,00

Résultats : exposition et cancer de la vessie (1)

Risque de cancer de la vessie [actes et *diagnostic*] chez les patients diabétiques de 40-79 ans
Cohorte de 2006 et durée d'observation à fin 2009. Données Cnamts.

	Ensemble		Hommes	
	HR avec IC à 95%	p	HR avec IC à 95%	p
Exp Pioglitazone (O/N)	1,22 (1,05 - 1,43)	0,01	1,28 (1,09 - 1,51)	0,00
Exp < 10 500 mg	1,12 (0,89 - 1,40)	0,34	1,17 (0,92 - 1,48)	0,21
Exp 10 500 à 28 000 mg	1,20 (0,93 - 1,53)	0,16	1,24 (0,96 - 1,60)	0,10
Exp ≥ 28 000 mg	1,75 (1,22 - 2,50)	0,00	1,88 (1,30 - 2,71)	0,00
Exp < 360 jours	1,05 (0,82 - 1,36)	0,68	1,10 (0,84 - 1,43)	0,49
Exp 360 à 719 jours	1,34 (1,02 - 1,75)	0,03	1,39 (1,06 - 1,84)	0,02
Exp ≥ 720 jours	1,36 (1,04 - 1,79)	0,02	1,44 (1,09 - 1,91)	0,01



SÉCURITÉ SOCIALE



**l'Assurance
Maladie**

Caisse Nationale

Résultats : exposition et cancer de la vessie (2)

Risque de cancer de la vessie [*actes et diagnostic*] chez les patients diabétiques de 40-79 ans
Cohorte de 2006 et durée d'observation à fin 2009. Données Cnamts.

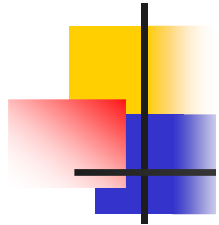
	Ensemble		Hommes	
	HR avec IC à 95%	p	HR avec IC à 95%	p
Exp Rosiglitazone (O/N)	1,08 (0,92 - 1,26)	0,35	1,10 (0,93 - 1,30)	0,25
Exp Metformine (O/N)	1,03 (0,93 - 1,13)	0,60	1,03 (0,93 - 1,14)	0,58
Exp Sulfamides (O/N)	0,92 (0,84 - 1,01)	0,08	0,91 (0,83 - 1,01)	0,06
Exp Autres ADO (O/N)	1,00 (0,90 - 1,11)	0,93	0,95 (0,85 - 1,07)	0,40
Exp Insulines (O/N)	1,08 (0,97 - 1,21)	0,15	1,08 (0,96 - 1,21)	0,20

Résultats : exposition et cancer de la vessie (3)

Risque de cancer de la vessie [*définition large*]
chez les patients diabétiques de 40-79 ans. Cohorte de 2006
et durée d'observation à fin 2009. Données Cnamts.

Ensemble		
	HR avec IC à 95%	p
Exp Pioglitazone (O/N)	1,13 (1,03 - 1,25)	0,01
Exp < 10 500 mg	1,06 (0,93 - 1,22)	0,38
Exp 10 500 à 28 000 mg	1,13 (0,97 - 1,32)	0,11
Exp ≥ 28 000 mg	1,44 (1,13 - 1,84)	0,00
Exp < 360 jours	1,08 (0,94 - 1,25)	0,27
Exp 360 à 719 jours	1,12 (0,94 - 1,33)	0,22
Exp ≥ 720 jours	1,23 (1,03 - 1,47)	0,02

Résultats : exposition et autres cancers



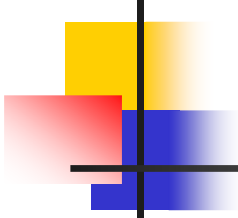
Risque de cancer chez les patients diabétiques (40 à 79 ans)
exposés à la pioglitazone. Cohorte 2006 et
durée d'observation à fin 2009. Données Cnamts.

Ensemble		
	HR avec IC à 95%	<i>p</i>
Cancer du poumon	0,94 (0,87 - 1,02)	0,15
Cancer ORL	0,85 (0,73 - 0,99)	0,04
Cancer colo-rectal	0,97 (0,90 - 1,05)	0,45
Cancer du sein (F)	0,91 (0,89 - 1,00)	0,05
Cancer du rein	0,91 (0,79 - 1,06)	0,22

Résultats : Indicateur de tabagisme

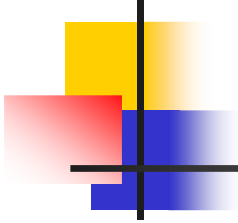
- Résultats sur les cancers **ORL** et **poumons**
- Par la consommation de médicaments spécifiques de la BPCO (Combivent, Spiriva) ou code CIM 10 PMSI (F17 *Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de tabac*; Z71.6 *Conseil pour tabagisme*; Z72.0 - *Difficultés liées à l'usage du tabac*).

RR pour les exposés = 0,79 (IC à 95% : 0,76-0,82 ; P < 0,0001)



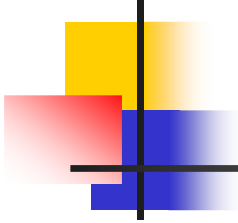
conclusion (1)

- Cette analyse conforte l'hypothèse de l'existence d'une association de faible amplitude entre exposition à la pioglitazone et cancer de la vessie avec un effet-dose
- Résultats similaires étude Lewis KPNC
 - 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]



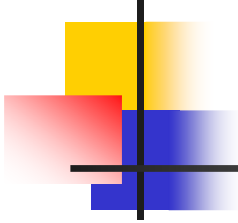
conclusion (2)

- Pas de risque accru de cancer de la vessie avec les autres antidiabétiques oraux
- Pas d'augmentation du risque entre pioglitazone et autres cancers



conclusion (3)

- Codage des cancers de la vessie
 - Définition retenue privilégie les cancers les plus graves ou traités de façon agressive
 - Sous-estime probablement le nombre de cas...
 - Concerne exposés et non exposés (pas de biais d'information différentiel)
 - Une définition plus large retrouve la même association



conclusion (4)

- Ces résultats sur la pioglitazone, médicament antidiabétique prescrit sur le long terme, sont à interpréter dans le cadre de l'évaluation du rapport bénéfices-risques de cette molécule.