



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

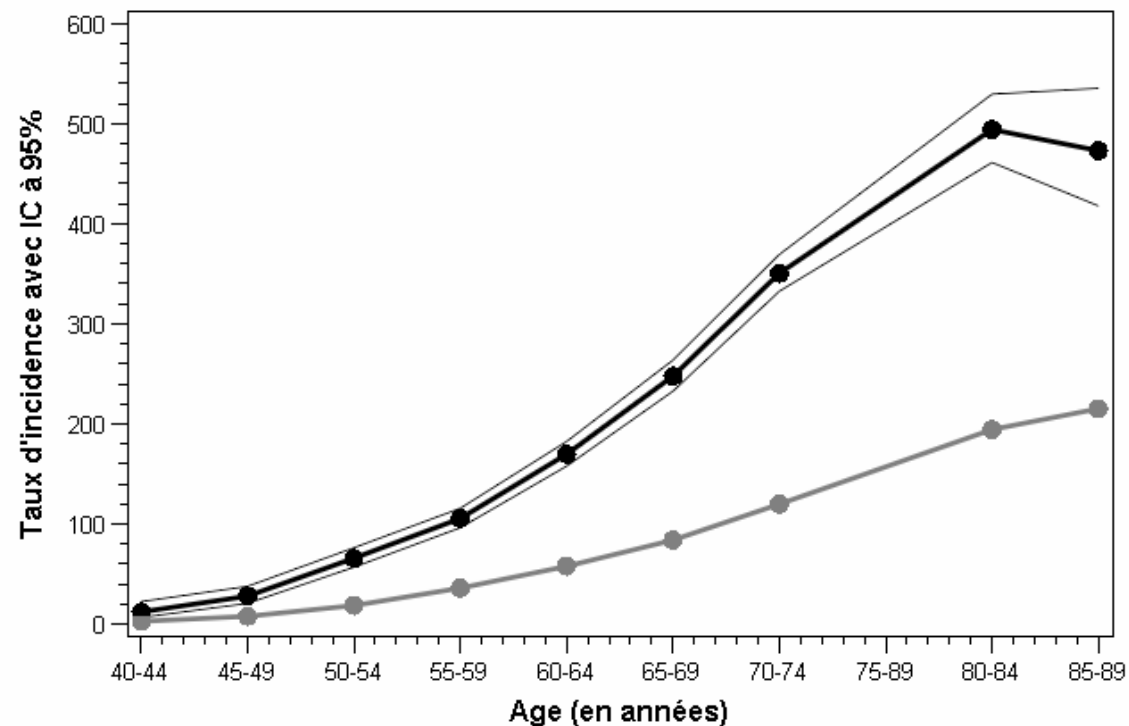
- Source des données : SNIIRAM et PMSI, avec chaînage des données de l'assurance maladie aux données des hospitalisations
- Sélection de patients du régime général hors sections locales mutualistes (SLM) soit 49,7 millions de personnes
- Design: **cohorte historique** de patients traités par antidiabétiques 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

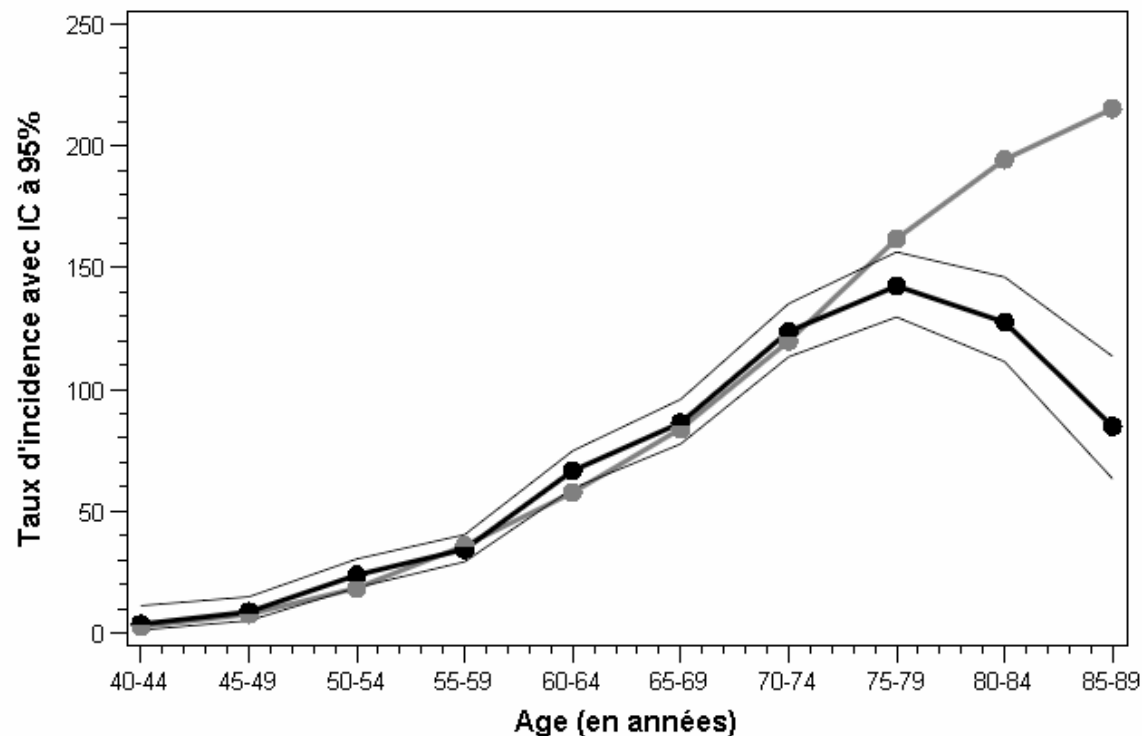
Résections et exérèses de lésions de la vessie sans diagnostic de cancer
(environ 20 000 séjours)

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)	<i>0,10</i>	2,39 (0,68 - 8,40)	<i>0,17</i>
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%	<i>p</i>	HR avec IC à 95%	<i>p</i>
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

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.

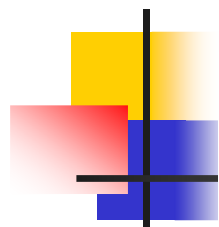
	Ensemble		Hommes	
	HR avec IC à 95%	p	HR avec IC à 95%	p
Exp Rosiglitazone (O/N)	1,08 (0,92 - 1,26)	0,35	1,10 (0,93 - 1,30)	0,25
Exp Metformine (O/N)	1,03 (0,93 - 1,13)	0,60	1,03 (0,93 - 1,14)	0,58
Exp Sulfamides (O/N)	0,92 (0,84 - 1,01)	0,08	0,91 (0,83 - 1,01)	0,06
Exp Autres ADO (O/N)	1,00 (0,90 - 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%	<i>p</i>
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.