

**CNAMTS-Direction de la Stratégie, des Études et des Statistiques (DSES)
Département des Études en Santé Publique (DESP)**

**La consommation d'insuline glargine augmente-t-elle le risque de survenue de cancer ?
Une étude de cohorte sur 70 000 personnes réalisée à partir du SNIIRAM.**

*Rapport complémentaire adressé le 18 janvier 2013 par la CNAMTS
à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).*

Ce rapport complémentaire fait suite au rapport adressé en juillet 2012 et ayant fait l'objet d'une étude parue dans la revue Diabetes Care : Fagot JP, Blotière PO, Ricordeau P, Weill A, Alla A, Allemand H. Does insulin glargine increase the risk of cancer compared to other basal insulins? A French nationwide cohort study based on national administrative databases. Results of a type2 diabetes cohort study. Diabetes Care (2012) published online September 10, 2012.

Contexte

A la suite de la réalisation de cette étude ayant abouti à la transmission de ce rapport à l'ANSM, l'ANSM, par mail en date du 29 mai 2012 (Evelyne Falip), demandait à la CNAMTS de « *prolonger l'analyse effectuée sur une année supplémentaire (selon la même méthode que précédemment)* ». Cette demande avait également été celle des experts de l'EMA à qui les résultats avaient été présentés le 17 avril 2012. Les résultats de « *l'analyse effectuée sur une année supplémentaire* » ont été présentés sous forme de tableaux diffusés sur table, et de diaporama, au groupe d'experts PGR-PEPI de l'ANSM le 24 septembre 2012. Au cours de cette réunion, des analyses complémentaires susceptibles d'éclairer les résultats présentés, ont été demandés à la CNAMTS.

La synthèse des principaux résultats de ces différentes analyses fait l'objet de ce document.

Méthode

Dans un premier temps (présentation au groupe PGR-PEPI le 24 septembre 2012), la méthode est restée identique à celle qui avait été décrite dans le rapport de juillet 2012, une année supplémentaire (2011) ayant été ajoutée, en terme :

- de suivi : poursuite de la recherche des cas de cancer en 2011.
- d'exposition : poursuite de la définition de l'exposition en 2011.

Les résultats présentés le 24 septembre 2012 ayant permis de discuter d'un éventuel sur-risque de cancer du sein pour des doses élevées (voir ci-dessous), l'étude a été complétée de nouvelles analyses. Pour ce travail complémentaire réalisé après le passage en groupe PGR-PEPI, l'analyse principale a porté sur le cancer du sein. Pour comparaison, l'association entre l'exposition à chacune des trois insulines lentes ou intermédiaires et le risque de cancer colorectal a également été évaluée. Par ailleurs, la méthode utilisée a été, sur proposition du groupe PGR-PEPI, complétée et modifiée sur les points suivants :

1. Durée d'exposition et dose moyenne quotidienne

En plus de la relation dose-effet, une éventuelle association entre la durée d'exposition et la survenue des cancers est recherchée, ainsi qu'une éventuelle association avec la dose

moyenne quotidienne. La durée cumulée est calculée en additionnant les jours entre les prescriptions, mais si l'intervalle entre deux prescriptions dépasse 6 mois (182 jours), les jours au-delà de 6 mois ne sont pas comptés. La dernière délivrance compte pour 182 jours.

La dose moyenne quotidienne a été calculée en rapportant la dose cumulée à la durée cumulée.

Les doses cumulée et moyenne ainsi que la durée cumulée ont été découpées en 3 classes dont les bornes correspondent respectivement aux terciles de la dose (cumulée ou moyenne) ou durée cumulée en fin d'études pour chacun des trois types d'insuline. Ces terciles sont calculés sur la base de la cohorte des 70 525 individus.

2. Modèle comparant les doses ou durées d'exposition maximales aux doses ou durées les plus faibles

Dans les modèles de la précédente étude, la référence était la non exposition. Ici, en supplément, des modèles chez les seuls exposés ont été réalisés (pour chacune des trois insulines). La référence choisie était le premier tercile d'exposition (pour la dose cumulée, la dose moyenne quotidienne et la durée cumulée).

3. Evaluation du sur-risque de cancer chez les patients âgés de 40 à 64 ans

En plus de la classe d'âge 40-79 ans, les modèles sont réalisés chez les 40-64 ans.

4. Nouveaux facteurs de confusion potentiels pris en compte

Le niveau de désavantage social de la commune de résidence du patient au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude a été inclus dans le modèle. Cet indice a été catégorisé en quintiles avec un même nombre de patient dans chacune des 5 classes (femmes de 40 à 79 ans pour le cancer du sein, tous sexes confondus de 40 à 79 ans pour le cancer colorectal). En cas de commune inconnue, l'indice de désavantage social correspondant au département de la caisse d'affiliation a été affecté au patient (12.2% des cas).

Par ailleurs, pour le cancer du sein :

- une éventuelle mammographie de dépistage au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude a été recherchée à l'aide des actes CCAM QEQK001 ou QEQK004 (cf. annexe)
- l'exposition aux THM est incluse dans les modèles en tant que variable dépendant du temps, avec un délai d'exposition de 3 mois et non 12 comme pour les antidiabétiques

Et, pour le Cancer colorectal, l'existence ou non d'une coloscopie au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude a aussi été recherchée à l'aide des actes CCAM HHFC001, HHFE001, HHFE002, HHFE004, HHFE005, HHNE001, HHNE002, HHQE002, HHQE004 et HHQE005 (cf. annexe)

Résumé des ajustements réalisés :

Modèle 1 :

- cancer colorectal : ajustement sur le sexe, la réalisation d'une coloscopie, l'exposition aux autres classes d'antidiabétiques au cours du suivi et le désavantage social de la commune de résidence
- cancer du sein : ajustement sur la réalisation d'une mammographie de dépistage, l'exposition aux autres classes d'antidiabétiques au cours du suivi et le désavantage social de la commune de résidence

Modèle 2 : Ajustement supplémentaire sur l'ancienneté du diabète

5. Exclusion supplémentaire

En raison de l'absence de l'indice de désavantage social pour les DOM, les individus résidant dans les DOM ont été exclus.

Résultats

1. Principaux résultats de l'étude présentée au groupe PGR-PEPI le 24 septembre 2012.

Le diagramme d'inclusion, ainsi que l'ensemble des tableaux, font l'objet d'un document annexé intitulé « *Insuline glargine et risque de cancer : Allongement du durée du suivi de la cohorte* » (**Suivi2011annexe1**).

Les principaux résultats, discutés par les experts du groupe PGR-PEPI sont les suivants :

- Tant pour l'insuline glargine que pour l'insuline détémir, les HR exposés/non exposés sont très proches de ceux qui avaient été observés à partir de l'étude initiale : à titre d'exemple, HR (modèle 3, pour tous cancers) à 1,00 pour l'IG [0,91-1,09] vs 1,04 ; 1,02 pour détémir [0,93-1,12] vs 1,01 et à 0,97 pour IH [0,87-1,11] vs 0,91.
- Aucun des trois modèles de l'analyse principale ne montre d'association significative entre la consommation d'insuline glargine ou d'insuline détémir et la survenue de cancers, toutes localisations confondues, ou spécifiquement de cancer du sein.
- La relation dose-effet entre la consommation d'insuline glargine et la survenue de cancer du sein, qui montrait une tendance non significative sur la précédente étude, montre cette fois, avec l'allongement d'un an de la durée de suivie, une association significative : HR (modèle 3) à 1,56 [1,05-2,31] pour des doses supérieures à 37 000 UI, vs 1,49 [0,91-2,45] pour des doses supérieures à 27 000UI dans la précédente étude.
- La relation dose-effet entre la consommation d'insuline détémir et la survenue de cancer du sein, qui n'était pas observée sur la précédente étude, montre une association significative : HR (modèle 3) à 1,70 [1,03-2,81] pour des doses supérieures à 33 000 UI, vs 1,04 [0,48-2,26] et pour des doses supérieures à 27 000UI dans la précédente étude.
- Il n'existait pas de relation dose-effet, ni même de tendance, pour la consommation d'insuline humaine et la survenue de cancer du sein : HR (modèle 3) à 0,43 [0,11-1,74] pour des doses supérieures à 32 000 UI.
- Tant pour l'insuline glargine que pour l'insuline détémir, aucun des trois modèles de l'analyse principale ne montre d'association significative entre la durée d'exposition et

la survenue de cancers, toutes localisations confondues, ou spécifiquement de cancer du sein.

2. Principaux résultats du travail complémentaire réalisé après le passage en groupe PGR-PEPI.

Le diagramme d'inclusion, ainsi qu'un tableau synthétique de résultat, font l'objet d'un document annexé intitulé « *Insuline glargine et risque de cancer : Allongement du durée du suivi de la cohorte ; étude complémentaire réalisée en décembre 2012 suite à la présentation en PGR-PEPI le 24 septembre* » (**Suivi2011annexe2**). Enfin, l'ensemble des tableaux fait l'objet d'un document pdf annexé (**Suivi2011annexe3**). Ces tableaux présentent les résultats obtenus avec les différents modèles :

- pour chaque type d'insuline (glargine, détémir et insuline humaine),
- pour le cancer du sein et pour la cancer colorectal,
- avec, pour chacune des analyses considérées, trois modèles : dose cumulée, dose moyenne quotidienne (=dose cumulée/ durée cumulée) et durée cumulée (un tableau descriptif donnant les caractéristiques des patients est également présenté)
- et, pour chacun de ces 3 modèles, 4 sous-modèles :
 - o Patients âgés de 40 à 79 ans - Référence = non exposition
 - o Patients âgés de 40 à 64 ans - Référence = non exposition
 - o Patients âgés de 40 à 79 ans - Référence = 1^{er} tercile d'exposition
 - o Patients âgés de 40 à 64 ans - Référence = 1^{er} tercile d'exposition
- Pour chacun des ces sous modèles, l'ancienneté du diabète a été incluse dans un deuxième modèle

Les principaux résultats sont les suivants :

- La prise en compte des nouveaux facteurs de confusion (indice de défavorisation et pratiques de dépistage), confirme l'existence d'une association significative entre la dose cumulée d'insuline glargine consommée et l'augmentation du risque de survenue de cancer du sein : HR (modèle 2 dans la population 40-79 ans) à **1,61** [1,08-2,39] pour des consommations supérieures à 37 000 UI. La prise en compte comme référence, de la population faiblement exposée, accentue le HR : **2,10** [1,42-3,12].
- Concernant l'insuline glargine, la dose moyenne quotidienne est associée à une augmentation du risque de cancer du sein mais la durée ne l'est pas : HR (modèle 2 dans la population 40-79 ans avec comme référence la population faiblement exposée) à **1,50** [1,03-2,19) pour des doses de 34UI/ et plus, vs **1,49** [0,71-3,15] pour des durées d'exposition de 1200 jours et plus.
- La prise en compte des nouveaux facteurs de confusion (indice de défavorisation et pratiques de dépistage), confirme une association significative entre la dose cumulée d'insuline détémir consommée et l'augmentation du risque de survenue de cancer du sein : HR (modèle 2 dans la population 40-79 ans) à **1,66** [1,00-2,74] pour des consommations supérieures à 34 000 UI. La prise en compte comme référence, de la population faiblement exposée, accentue le HR : **2,12** [1,10-4,07].
- Concernant l'insuline détémir, ni la dose moyenne quotidienne ni la durée ne sont associées à une augmentation du risque : HR (modèle 2 dans la population 40-79 ans avec comme référence la population faiblement exposée) à **1,79** [0,99-3,21) pour des doses de 35UI/ et plus, et **0,99** [0,42-2,32] pour des durées d'exposition de 1050 jours et plus.
- Aucun modèle ne montre d'association significative entre la consommation d'insuline humaine (dose cumulée, dose moyenne, durée d'exposition) et la survenue de cancer

du sein. Aucune tendance n'est observée, y compris en prenant comme référence la population faiblement exposée.

- Ni la durée d'exposition, ni la dose d'insuline glargine cumulée ne sont associées à l'augmentation du risque de survenue d'un cancer colorectal (quelque soit la tranche d'âge et la population de référence : non exposée ou faiblement exposée). En revanche, une dose moyenne élevée d'insuline glargine est associée à une augmentation du risque de survenue de cancer colorectal : HR (modèle 2 sur la population de 40 à 79 ans et 1^{er} tercile comme référence) à **1,55** [1,12-2,14].
- Pour l'insuline détémir, à la fois la dose cumulée et la dose moyenne quotidienne, sont associées à une augmentation du risque de survenue de cancer colorectal : HR (modèle 2 sur la population de 40 à 79 ans et 1^{er} tercile comme référence) à **2,84** [1,62-4,99] pour des consommations supérieures à 34 000 UI et à **2,39** [1,36-4,20] pour des doses de 34 UI et plus. La durée d'exposition supérieure à 1050 jours n'est pas associée à une augmentation du risque de cancer colorectal.
- Aucun modèle ne montre d'association significative entre la consommation d'insuline humaine (dose cumulée, dose moyenne, durée d'exposition) et la survenue de cancer colorectal. Aucune tendance n'est observée, y compris en prenant comme référence la population faiblement exposée.

Insuline glargine et risque de cancer : Allongement de la durée du suivi de la cohorte

CNAMTS-DSES-DESP - Septembre 2012

La méthodologie reste la même, une année supplémentaire (2011) ayant été ajoutée, en terme :

- de suivi : poursuite de la recherche des cas de cancer en 2011
- d'exposition : poursuite de la définition de l'exposition et de la dose cumulée en 2011

Le SSR n'étant pas encore disponible pour 2011, les cas de cancers sont recherchés seulement en MCO et HAD. Pour exemple, si en 2010 le SSR n'avait pas été pris en compte, 1.3% (28) des cancers toutes causes auraient été perdus.

En plus de la relation dose-effet, une éventuelle association entre la durée d'exposition et la survenue des cancers est recherchée.

Cette durée est calculée en additionnant les jours entre les prescriptions, mais si l'intervalle entre deux prescriptions dépasse 6 mois (182 jours), les jours au-delà de 6 mois ne sont pas comptés (voir étude Kaiser Permanente). La dernière délivrance compte pour 182 jours. Un seuil de 4 mois (121 jours) a aussi été testé.

Pour l'étude des relations dose-effet et durée-effet, les bornes des 3 groupes correspondent aux terciles de la dose ou durée cumulée en fin d'études de chacun des trois types d'insuline. Ces terciles sont calculés sur la base de la cohorte des 70 525 individus.

Pour le cancer du sein, les moins de 65 ans et plus de 65 ans sont aussi regardés séparément, avec ajustement sur l'exposition aux antidiabétiques oraux (modèle 2).

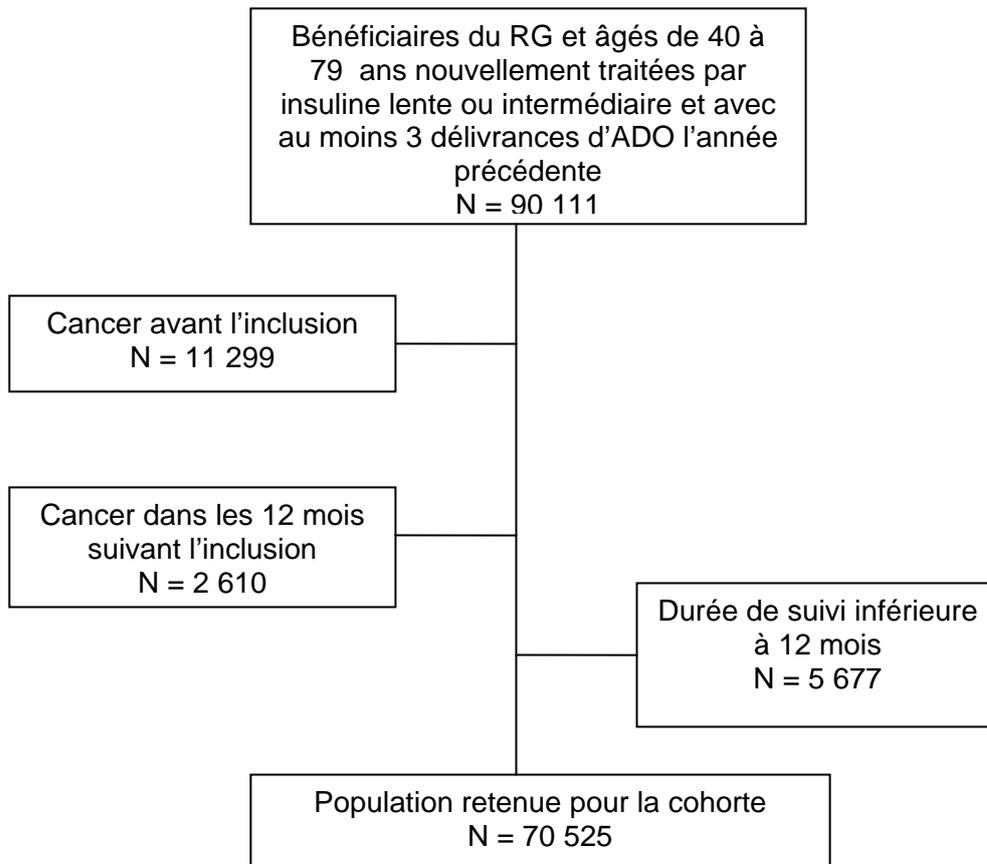
Rappel des facteurs de confusion potentiels pris en compte :

Modèle 1 : ajustement sur le sexe (tous cancers)

Modèle 2 : ajustement sur le sexe et l'exposition aux antidiabétiques oraux

Modèle 3 : ajustement sur le sexe, l'exposition aux antidiabétiques oraux et l'ancienneté du diabète

Diagramme d'inclusion



Les individus supplémentaires par rapport à la première étude sont les patients qui ont eu une première délivrance d'insuline entre 2007 et 2009 mais qui ne satisfont la condition d'exposition qu'en 2010.

Taux d'incidence bruts selon l'exposition à l'une des trois insulines lentes ou intermédiaires - 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%	IRR ^c
Tous cancers	Insuline glargine	E	53 680	2 239	1 793	0,97	[0,90 - 1,05]	0,99
		NE	16 845	791	1 844			
	Insuline détémir	E	17 433	681	1 767	0,97	[0,89 - 1,06]	0,96
		NE	53 092	2 349	1 818			
	IH	E	7 102	314	1 956	1,09	[0,97 - 1,23]	1,06
		NE	63 423	2 716	1 790			
Sein	Insuline glargine	E	25 949	190	309	0,99	[0,75 - 1,31]	1,02
		NE	8 262	67	312			
	Insuline détémir	E	8 738	66	340	1,13	[0,86 - 1,50]	1,14
		NE	25 473	191	300			
	IH	E	3 660	21	249	0,79	[0,50 - 1,23]	0,96
		NE	30 551	236	316			

^a E Exposés / NE Non exposés

^b en personnes-années

^c avant mise à jour 2011, pour comparaison

Exposition vs. non exposition

Risque de tous cancers et de cancer du sein selon l'exposition à l'une des trois insulines lentes ou intermédiaires : HR ajustés estimés à partir des trois modèles de Cox multivariés

	Modèle 1			Modèle 2			Modèle 3		
	HR	IC à 95%	HR ^a	HR	IC à 95%	HR ^a	HR	IC à 95%	HR ^a
Tous cancers									
Insuline glargine	0,96	[0,88 - 1,04]	0,97	0,96	[0,88 - 1,04]	0,97	1,00	[0,91 - 1,09]	1,04
Insuline détémir	1,02	[0,94 - 1,11]	1,02	1,04	[0,95 - 1,13]	1,04	1,02	[0,93 - 1,12]	1,01
Insuline humaine	1,05	[0,94 - 1,18]	1,02	1,03	[0,91 - 1,15]	0,99	0,97	[0,85 - 1,11]	0,91
Sein									
Insuline glargine	0,97	[0,73 - 1,28]	1,01	0,97	[0,73 - 1,28]	1,00	0,99	[0,73 - 1,34]	1,08
Insuline détémir	1,16	[0,87 - 1,53]	1,16	1,12	[0,84 - 1,49]	1,10	1,19	[0,88 - 1,60]	1,08
Insuline humaine	0,77	[0,49 - 1,21]	0,93	0,81	[0,51 - 1,26]	1,02	0,73	[0,44 - 1,23]	1,03

^a avant mise à jour 2011, pour comparaison

Dose cumulée

Risque de tous cancers selon la dose cumulée d'insuline glargine, détémir ou humaine au cours du suivi : mise à jour des bornes

		Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
		HR	IC à 95%	HR	IC à 95%	HR	IC à 95%
Insuline glargine	[0 - 18 000 UI[0,95	[0,87 - 1,05]	0,95	[0,87 - 1,05]	0,99	[0,89 - 1,09]
	[18 000 - 37 000 UI[0,94	[0,85 - 1,03]	0,94	[0,85 - 1,03]	0,97	[0,87 - 1,08]
	37 000 UI et plus	1,00	[0,89 - 1,12]	1,01	[0,89 - 1,13]	1,08	[0,94 - 1,22]
Insuline détémir	[0 - 15 000 UI[1,00	[0,88 - 1,13]	1,01	[0,90 - 1,15]	0,99	[0,87 - 1,14]
	[15 000 - 34 000 UI[1,02	[0,89 - 1,16]	1,03	[0,91 - 1,18]	1,02	[0,88 - 1,18]
	34 000 UI et plus	1,09	[0,92 - 1,28]	1,10	[0,93 - 1,30]	1,10	[0,92 - 1,32]
Insuline humaine	[0 - 11 000 UI[0,89	[0,73 - 1,09]	0,88	[0,72 - 1,08]	0,86	[0,69 - 1,08]
	[11 000 - 32 000 UI[1,17	[0,99 - 1,39]	1,14	[0,96 - 1,35]	1,05	[0,86 - 1,27]
	32 000 UI et plus	1,09	[0,86 - 1,38]	1,05	[0,83 - 1,32]	1,00	[0,76 - 1,30]

Risque de cancer du sein selon la dose cumulée d'insuline glargine, détémir ou humaine au cours du suivi : mise à jour des bornes

		Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
		HR	IC à 95%	HR	IC à 95%	HR	IC à 95%
Insuline glargine	[0 - 18 000 UI[0,83	[0,60 - 1,16]	0,83	[0,59 - 1,15]	0,80	[0,55 - 1,15]
	[18 000 - 37 000 UI[0,90	[0,63 - 1,26]	0,89	[0,63 - 1,26]	0,94	[0,65 - 1,37]
	37 000 UI et plus	1,47	[1,02 - 2,11]	1,45	[1,01 - 2,09]	1,56	[1,05 - 2,31]
Insuline détémir	[0 - 15 000 UI[1,01	[0,67 - 1,53]	0,97	[0,64 - 1,48]	0,97	[0,61 - 1,53]
	[15 000 - 34 000 UI[1,11	[0,72 - 1,71]	1,08	[0,70 - 1,66]	1,16	[0,74 - 1,84]
	34 000 UI et plus	1,56	[0,96 - 2,53]	1,51	[0,93 - 2,46]	1,70	[1,03 - 2,81]
Insuline humaine	[0 - 11 000 UI[0,82	[0,40 - 1,65]	0,83	[0,41 - 1,68]	0,73	[0,33 - 1,65]
	[11 000 - 32 000 UI[0,79	[0,41 - 1,54]	0,83	[0,43 - 1,63]	0,89	[0,44 - 1,82]
	32 000 UI et plus	0,67	[0,25 - 1,80]	0,71	[0,26 - 1,92]	0,43	[0,11 - 1,74]

Durée cumulée - seuil de 6 mois

Risque de tous cancers selon la durée cumulée d'exposition à l'insuline glargine, détémir ou humaine au cours du suivi - seuil de 6 mois

		Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
		HR	IC à 95%	HR	IC à 95%	HR	IC à 95%
Insuline glargine	[0 - 800 j[0,98	[0,90 - 1,07]	0,98	[0,90 - 1,07]	1,02	[0,93 - 1,12]
	[800 - 1 200 j[0,92	[0,82 - 1,02]	0,92	[0,83 - 1,02]	0,95	[0,85 - 1,07]
	1 200 j et plus	0,92	[0,80 - 1,05]	0,93	[0,81 - 1,07]	0,96	[0,83 - 1,12]
Insuline détémir	[0 - 600 j[0,99	[0,89 - 1,12]	1,01	[0,90 - 1,13]	0,99	[0,87 - 1,13]
	[600 - 1 050 j[1,14	[1,01 - 1,30]	1,17	[1,03 - 1,32]	1,14	[0,99 - 1,31]
	1 050 j et plus	0,83	[0,67 - 1,03]	0,85	[0,69 - 1,06]	0,86	[0,68 - 1,08]
Insuline humaine	[0 - 500 j[0,96	[0,80 - 1,15]	0,94	[0,78 - 1,12]	0,90	[0,73 - 1,10]
	[500 - 1 000 j[1,03	[0,86 - 1,24]	1,00	[0,83 - 1,20]	0,94	[0,77 - 1,16]
	1 000 j et plus	1,34	[1,05 - 1,70]	1,30	[1,03 - 1,65]	1,20	[0,91 - 1,57]

Risque de cancer du sein selon la durée cumulée d'exposition à l'insuline glargine, détémir ou humaine au cours du suivi - seuil de 6 mois

		Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
		HR	IC à 95%	HR	IC à 95%	HR	IC à 95%
Insuline glargine	[0 - 800 j[0,83	[0,61 - 1,13]	0,83	[0,61 - 1,13]	0,84	[0,59 - 1,18]
	[800 - 1 200 j[1,27	[0,90 - 1,78]	1,25	[0,89 - 1,76]	1,32	[0,92 - 1,91]
	1 200 j et plus	1,02	[0,64 - 1,61]	1,00	[0,63 - 1,58]	0,97	[0,59 - 1,62]
Insuline détémir	[0 - 600 j[1,15	[0,79 - 1,67]	1,11	[0,77 - 1,62]	1,17	[0,78 - 1,74]
	[600 - 1 050 j[1,25	[0,82 - 1,90]	1,21	[0,80 - 1,84]	1,30	[0,84 - 2,02]
	1 050 j et plus	0,96	[0,47 - 1,96]	0,93	[0,46 - 1,88]	0,96	[0,45 - 2,06]
Insuline humaine	[0 - 500 j[0,77	[0,40 - 1,51]	0,80	[0,41 - 1,55]	0,74	[0,35 - 1,57]
	[500 - 1 000 j[0,76	[0,37 - 1,53]	0,80	[0,39 - 1,62]	0,84	[0,39 - 1,78]
	1 000 j et plus	0,81	[0,30 - 2,18]	0,85	[0,32 - 2,30]	0,51	[0,13 - 2,07]

Durée cumulée - seuil de 4 mois

Risque de tous cancers selon la durée cumulée d'exposition à l'insuline glargine, détémir ou humaine au cours du suivi - seuil de 4 mois

		Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
		HR	IC à 95%	HR	IC à 95%	HR	IC à 95%
Insuline glargine	[0 - 750 j[0,97	[0,89 - 1,06]	0,97	[0,89 - 1,06]	1,01	[0,92 - 1,12]
	[750 - 1 150 j[0,93	[0,84 - 1,04]	0,94	[0,84 - 1,04]	0,97	[0,86 - 1,08]
	1 150 j et plus	0,92	[0,80 - 1,05]	0,93	[0,81 - 1,07]	0,97	[0,83 - 1,13]
Insuline détémir	[0 - 550 j[1,00	[0,89 - 1,12]	1,01	[0,90 - 1,14]	1,00	[0,88 - 1,14]
	[550 - 1 000 j[1,13	[0,99 - 1,28]	1,15	[1,01 - 1,30]	1,12	[0,98 - 1,29]
	1 000 j et plus	0,86	[0,69 - 1,06]	0,88	[0,71 - 1,08]	0,87	[0,69 - 1,10]
Insuline humaine	[0 - 450 j[0,93	[0,77 - 1,13]	0,91	[0,76 - 1,10]	0,85	[0,68 - 1,05]
	[450 - 950 j[1,08	[0,91 - 1,29]	1,05	[0,88 - 1,25]	1,03	[0,85 - 1,25]
	950 j et plus	1,27	[1,00 - 1,62]	1,23	[0,97 - 1,57]	1,11	[0,84 - 1,47]

Risque de cancer du sein selon la durée cumulée d'exposition à l'insuline glargine, détémir ou humaine au cours du suivi - seuil de 4 mois

		Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
		HR	IC à 95%	HR	IC à 95%	HR	IC à 95%
Insuline glargine	[0 - 750 j[0,82	[0,60 - 1,12]	0,82	[0,60 - 1,12]	0,83	[0,59 - 1,17]
	[750 - 1 150 j[1,28	[0,91 - 1,79]	1,27	[0,91 - 1,78]	1,30	[0,90 - 1,88]
	1 150 j et plus	1,01	[0,64 - 1,59]	0,99	[0,63 - 1,57]	1,01	[0,61 - 1,67]
Insuline détémir	[0 - 550 j[1,15	[0,79 - 1,67]	1,11	[0,76 - 1,62]	1,20	[0,80 - 1,78]
	[550 - 1 000 j[1,21	[0,80 - 1,83]	1,17	[0,77 - 1,78]	1,21	[0,77 - 1,90]
	1 000 j et plus	1,08	[0,55 - 2,10]	1,04	[0,53 - 2,02]	1,09	[0,53 - 2,22]
Insuline humaine	[0 - 450 j[0,62	[0,29 - 1,31]	0,63	[0,30 - 1,35]	0,54	[0,22 - 1,31]
	[450 - 950 j[0,93	[0,49 - 1,75]	0,98	[0,52 - 1,85]	1,06	[0,54 - 2,07]
	950 j et plus	0,80	[0,30 - 2,14]	0,84	[0,31 - 2,27]	0,51	[0,13 - 2,05]

Distinction selon l'âge : [40 - 64 ans] vs. [65 - 79 ans]

Risque de cancer du sein selon l'exposition à l'une des trois insulines lentes ou intermédiaires - modèle 2

	[40 - 64 ans]		[65 - 79 ans]	
	HR	IC à 95%	HR	IC à 95%
Insuline glargine	0,93	[0,61 - 1,42]	1,00	[0,69 - 1,45]
Insuline détémir	1,31	[0,87 - 1,98]	0,98	[0,66 - 1,46]
IH	0,97	[0,49 - 1,94]	0,71	[0,39 - 1,29]

Risque de cancer du sein selon la dose cumulée d'insuline glargine, détémir ou humaine au cours du suivi - modèle 2

		[40 - 64 ans]		[65 - 79 ans]	
		HR	IC à 95%	HR	IC à 95%
Insuline glargine	[0 - 18 000 UI[0,83	[0,49 - 1,37]	0,83	[0,54 - 1,29]
	[18 000 - 37 000 UI[0,69	[0,40 - 1,21]	1,05	[0,67 - 1,64]
	37 000 UI et plus	1,58	[0,94 - 2,66]	1,39	[0,83 - 2,33]
Insuline détémir	[0 - 15 000 UI[0,91	[0,47 - 1,78]	1,02	[0,60 - 1,75]
	[15 000 - 34 000 UI[1,37	[0,76 - 2,48]	0,84	[0,44 - 1,61]
	34 000 UI et plus	2,00	[1,06 - 3,78]	1,16	[0,54 - 2,50]
Insuline humaine	[0 - 11 000 UI[1,09	[0,40 - 2,98]	0,67	[0,25 - 1,80]
	[11 000 - 32 000 UI[1,13	[0,41 - 3,07]	0,69	[0,28 - 1,69]
	32 000 UI et plus	0,50	[0,07 - 3,56]	0,85	[0,27 - 2,69]

Risque de cancer du sein selon la durée cumulée d'exposition à l'insuline glargine, détémir ou humaine au cours du suivi (seuil de 6 mois) - modèle 2

		[40 - 64 ans]		[65 - 79 ans]	
		HR	IC à 95%	HR	IC à 95%
Insuline glargine	[0 - 800 j[0,80	[0,50 - 1,29]	0,84	[0,55 - 1,27]
	[800 - 1 200 j[1,06	[0,62 - 1,82]	1,40	[0,90 - 2,18]
	1 200 j et plus	1,28	[0,66 - 2,45]	0,89	[0,47 - 1,71]
Insuline détémir	[0 - 600 j[1,46	[0,88 - 2,42]	0,85	[0,49 - 1,48]
	[600 - 1 050 j[1,08	[0,55 - 2,09]	1,32	[0,77 - 2,27]
	1 050 j et plus	1,40	[0,57 - 3,48]	0,63	[0,20 - 2,00]
Insuline humaine	[0 - 500 j[1,16	[0,47 - 2,87]	0,57	[0,21 - 1,55]
	[500 - 1 000 j[0,88	[0,28 - 2,78]	0,74	[0,30 - 1,81]
	1 000 j et plus	0,66	[0,09 - 4,70]	0,99	[0,31 - 3,12]

Risque de cancers aux sept autres localisations en fonction de l'exposition à l'insuline glargine : HR ajustés estimés à partir des trois modèles de Cox multivariés

	Modèle 1			Modèle 2			Modèle 3		
	HR	IC à 95%	HR ^a	HR	IC à 95%	HR ^a	HR	IC à 95%	HR ^a
Prostate	1,04	[0,78 - 1,37]	0,92	1,02	[0,77 - 1,35]	0,90	1,11	[0,81 - 1,51]	1,01
Colorectal	0,98	[0,77 - 1,23]	0,94	0,97	[0,77 - 1,23]	0,94	1,00	[0,78 - 1,28]	0,98
Foie	0,97	[0,74 - 1,29]	0,97	0,99	[0,75 - 1,31]	0,98	1,03	[0,75 - 1,41]	1,07
Rein	1,02	[0,64 - 1,64]	0,99	1,02	[0,64 - 1,64]	1,01	0,99	[0,59 - 1,64]	1,11
Vessie	1,14	[0,83 - 1,56]	1,12	1,14	[0,83 - 1,57]	1,14	1,09	[0,78 - 1,54]	1,06
Poumon	1,00	[0,78 - 1,28]	1,03	1,00	[0,78 - 1,29]	1,04	1,07	[0,81 - 1,42]	1,10
ORL	1,04	[0,66 - 1,63]	0,82	1,05	[0,67 - 1,65]	0,83	1,02	[0,62 - 1,68]	0,91

^a avant mise à jour 2011, pour comparaison

Risque de tous cancers et de cancer du sein selon la dose cumulée d'insuline glargine au cours du suivi : HR ajustés estimés à partir des trois modèles de Cox multivariés

		Modèle 1			Modèle 2			Modèle 3		
		HR	IC à 95%	HR ^a	HR	IC à 95%	HR ^a	HR	IC à 95%	HR ^a
Tous cancers	[0 - 14 000 UI[0,94	[0,85 - 1,04]	0,96	0,94	[0,85 - 1,04]	0,96	0,98	[0,88 - 1,10]	1,04
	[14 000 - 27 000 UI[0,95	[0,86 - 1,05]	0,98	0,95	[0,86 - 1,05]	0,98	0,96	[0,86 - 1,07]	1,01
	27 000 UI et plus	0,98	[0,88 - 1,08]	0,97	0,98	[0,89 - 1,08]	0,98	1,05	[0,94 - 1,17]	1,06
Sein	[0 - 14 000 UI[0,90	[0,63 - 1,27]	0,91	0,89	[0,63 - 1,26]	0,90	0,86	[0,58 - 1,26]	0,88
	[14 000 - 27 000 UI[0,82	[0,57 - 1,17]	0,91	0,82	[0,57 - 1,17]	0,91	0,85	[0,57 - 1,25]	1,02
	27 000 UI et plus	1,20	[0,87 - 1,67]	1,33	1,19	[0,86 - 1,66]	1,31	1,26	[0,89 - 1,81]	1,49

^a avant mise à jour 2011, pour comparaison

Insuline glargine et risque de cancer :
Allongement de la durée du suivi de la cohorte : étude complémentaire réalisée en
décembre 2012 suite à la présentation en PGR-PEPI le 24 septembre 2012

Méthodologie

La méthodologie reste la même (cf. précédant rapport), une année supplémentaire (2011) ayant été ajoutée, en terme :

- de suivi : poursuite de la recherche des cas de cancer en 2011
- d'exposition : poursuite de la définition de l'exposition en 2011

En raison d'un possible effet-dose suggéré par la précédente étude en ce qui concerne l'insuline glargine et le cancer du sein, l'analyse principale a porté sur cette localisation tumorale. Pour comparaison, l'association entre l'exposition à chacune des trois insulines lentes ou intermédiaires et le risque de cancer colorectal a également été évaluée.

1. Durée d'exposition et dose moyenne quotidienne

En plus de la relation dose-effet, une éventuelle association entre la durée d'exposition et la survenue des cancers est recherchée, ainsi qu'une éventuelle association avec la dose moyenne quotidienne. La durée cumulée est calculée en additionnant les jours entre les prescriptions, mais si l'intervalle entre deux prescriptions dépasse 6 mois (182 jours), les jours au-delà de 6 mois ne sont pas comptés. La dernière délivrance compte pour 182 jours. La dose moyenne quotidienne a été calculée en rapportant la dose cumulée à la durée cumulée.

Les doses cumulée et moyenne ainsi que la durée cumulée ont été découpées en 3 classes dont les bornes correspondent respectivement aux terciles de la dose (cumulée ou moyenne) ou durée cumulée en fin d'études pour chacun des trois types d'insuline. Ces terciles sont calculés sur la base de la cohorte des 70 525 individus.

2. Modèle comparant les doses ou durées d'exposition maximales aux doses ou durées les plus faibles

Dans les modèles de la précédente étude, la référence était la non exposition. Ici, en supplément, des modèles chez les seuls exposés ont été réalisés (pour chacune des trois insulines). La référence choisie était le premier tercile d'exposition (pour la dose cumulée, la dose moyenne quotidienne et la durée cumulée).

3. Evaluation du sur-risque de cancer chez les patients âgés de 40 à 64 ans

En plus de la classe d'âge 40-79 ans, les modèles sont réalisés chez les 40-64 ans.

4. Nouveaux facteurs de confusion potentiels pris en compte

Le niveau de désavantage social de la commune de résidence du patient au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude a été inclus dans le modèle. Cet indice a été catégorisé en

quintiles avec un même nombre de patient dans chacune des 5 classes (femmes de 40 à 79 ans pour le cancer du sein, tous sexes confondus de 40 à 79 ans pour le cancer colorectal). En cas de commune inconnue, l'indice de désavantage social correspondant au département de la caisse d'affiliation a été affecté au patient (12.2% des cas).

Cancer du sein :

- une éventuelle mammographie de dépistage au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude a été recherchée à l'aide des actes CCAM QEQK001 ou QEQK004 (cf. annexe)
- l'exposition aux THM est incluse dans les modèles en tant que variable dépendant du temps, avec un délai d'exposition de 3 mois et non 12 comme pour les antidiabétiques

Cancer colorectal : l'existence ou non d'une coloscopie au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude a aussi été recherchée à l'aide des actes CCAM HHFC001, HHFE001, HHFE002, HHFE004, HHFE005, HHNE001, HHNE002, HHQE002, HHQE004 et HHQE005 (cf. annexe)

Résumé des ajustements réalisés :

Modèle 1 :

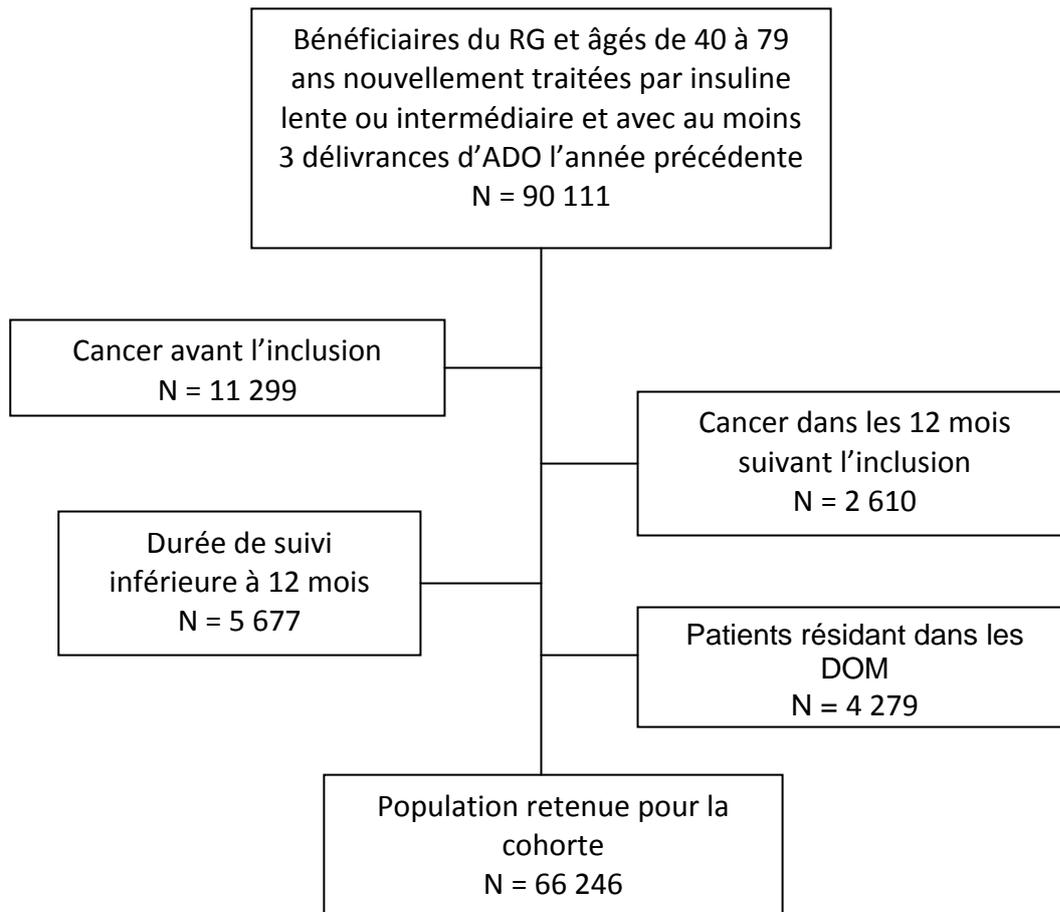
- cancer colorectal : ajustement sur le sexe, la réalisation d'une coloscopie, l'exposition aux autres classes d'antidiabétiques au cours du suivi et le désavantage social de la commune de résidence
- cancer du sein : ajustement sur la réalisation d'une mammographie de dépistage, l'exposition aux autres classes d'antidiabétiques au cours du suivi et le désavantage social de la commune de résidence

Modèle 2 : Ajustement supplémentaire sur l'ancienneté du diabète

5. Exclusion supplémentaire

En raison de l'absence de l'indice de désavantage social pour les DOM, les individus résidant dans les DOM ont été exclus.

Diagramme d'inclusion :



Résultats :

Les principaux résultats ont été résumés dans le tableau ci-dessous : il s'agit des HR comparant les risques de cancer entre le 3^{ème} tercile et le 1^{er} tercile d'exposition (modèle chez les seuls exposés à l'insuline étudiée).

Tous les modèles détaillés figurent dans le document pdf « sortie_lantus_tot_vf.pdf » :

- Pour chaque localisation tumorale (x2) et type d'insuline (x3), trois types de modèle sont présentés (dose cumulée, dose moyenne quotidienne et durée cumulée) et un tableau descriptif donnant les caractéristiques des patients est aussi présenté

- Pour chacun de ces trois types de modèle, quatre sous-modèles ont été réalisés :

- Patients âgés de 40 à 79 ans - Référence = non exposition
- Patients âgés de 40 à 64 ans - Référence = non exposition
- Patients âgés de 40 à 79 ans - Référence = 1^{er} tercile d'exposition
- Patients âgés de 40 à 64 ans - Référence = 1^{er} tercile d'exposition

Sur-risque de cancer du sein ou colorectal du 3^{ème} tercile par rapport au 1^{er} selon le type d'insuline (dose cumulée, dose quotidienne moyenne et durée cumulée) : HR ajustés estimés à partir de modèles de Cox multivariés avec l'âge pour échelle de temps

			40 - 79 ans				40 - 64 ans			
			Modèle 1 ¹		Modèle 2 ²		Modèle 1 ¹		Modèle 2 ²	
Cancer du sein (femmes)	Insuline glargine	Dose cumulée >= 37 000 UI vs.]0 - 18 000 UI[1.86	[1.29 - 2.68]	2.10	[1.42 - 3.12]	1.90	[1.10 - 3.29]	2.30	[1.25 - 4.23]
		Dose moyenne >= 34 UI/j vs.]0 - 21 UI/j[1.44	[1.01 - 2.05]	1.50	[1.03 - 2.19]	1.38	[0.78 - 2.44]	1.69	[0.91 - 3.16]
		Durée cumulée >= 1 200 j vs.]0 - 800 j[1.16	[0.73 - 1.85]	1.14	[0.69 - 1.90]	1.45	[0.74 - 2.85]	1.49	[0.71 - 3.15]
	Insuline détémir	Dose cumulée >= 34 000 UI vs.]0 - 15 000 UI[1.95	[1.05 - 3.61]	2.12	[1.10 - 4.07]	2.76	[1.17 - 6.54]	3.30	[1.32 - 8.26]
		Dose moyenne >= 35 UI/j vs.]0 - 21 UI/j[2.13	[1.16 - 3.92]	2.54	[1.29 - 4.98]	2.11	[0.88 - 5.06]	2.73	[1.04 - 7.15]
		Durée cumulée >= 1 050 j vs.]0 - 600 j[1.02	[0.46 - 2.25]	0.99	[0.42 - 2.32]	1.29	[0.48 - 3.51]	1.44	[0.52 - 3.97]
	Insuline humaine	Dose cumulée >= 32 000 UI vs.]0 - 11 000 UI[1.27	[0.37 - 4.32]	0.88	[0.17 - 4.46]	0.49	[0.05 - 4.73]	0.71	[0.07 - 7.26]
		Dose moyenne >= 34 UI/j vs.]0 - 19 UI/j[0.90	[0.26 - 3.15]	1.04	[0.24 - 4.48]	0.44	[0.04 - 4.67]	0.80	[0.07 - 9.52]
		Durée cumulée >= 1 000 j vs.]0 - 500 j[1.48	[0.44 - 4.94]	0.93	[0.19 - 4.60]	0.51	[0.05 - 4.82]	0.61	[0.06 - 6.12]
Cancer colorectal	Insuline glargine	Dose cumulée >= 37 000 UI vs.]0 - 18 000 UI[1.12	[0.80 - 1.58]	1.13	[0.79 - 1.62]	1.10	[0.65 - 1.87]	1.17	[0.67 - 2.05]
		Dose moyenne >= 34 UI/j vs.]0 - 21 UI/j[1.39	[1.03 - 1.88]	1.55	[1.12 - 2.14]	1.71	[1.00 - 2.91]	2.18	[1.20 - 3.97]
		Durée cumulée >= 1 200 j vs.]0 - 800 j[1.01	[0.69 - 1.46]	1.01	[0.68 - 1.49]	0.94	[0.51 - 1.73]	0.99	[0.52 - 1.86]
	Insuline détémir	Dose cumulée >= 34 000 UI vs.]0 - 15 000 UI[2.62	[1.55 - 4.45]	2.84	[1.62 - 4.99]	2.40	[1.11 - 5.21]	2.83	[1.25 - 6.41]
		Dose moyenne >= 35 UI/j vs.]0 - 21 UI/j[2.06	[1.21 - 3.48]	2.39	[1.36 - 4.20]	1.79	[0.81 - 3.95]	2.21	[0.94 - 5.18]
		Durée cumulée >= 1 050 j vs.]0 - 600 j[1.75	[0.93 - 3.29]	1.54	[0.77 - 3.08]	0.71	[0.20 - 2.51]	0.84	[0.23 - 3.01]
	Insuline humaine	Dose cumulée >= 32 000 UI vs.]0 - 11 000 UI[0.56	[0.18 - 1.73]	0.41	[0.12 - 1.47]	0.87	[0.16 - 4.69]	0.53	[0.06 - 5.00]
		Dose moyenne >= 34 UI/j vs.]0 - 19 UI/j[1.12	[0.52 - 2.44]	0.85	[0.37 - 1.99]	1.05	[0.23 - 4.92]	0.42	[0.04 - 4.28]
		Durée cumulée >= 1 000 j vs.]0 - 500 j[0.70	[0.23 - 2.11]	0.75	[0.24 - 2.29]	0.61	[0.06 - 5.74]	0.89	[0.09 - 8.77]

¹ - cancer colorectal : ajustement sur le sexe, la réalisation d'une coloscopie, l'exposition aux autres classes d'antidiabétiques au cours du suivi et le désavantage social de la commune de résidence

- cancer du sein : ajustement sur la réalisation d'une mammographie de dépistage, l'exposition aux autres classes d'antidiabétiques au cours du suivi et le désavantage social de la commune de résidence

² Ajustement supplémentaire sur l'ancienneté du diabète

Annexe :Actes CCAM de mammographie de dépistage et coloscopie et codes CIP des traitements hormonaux de la ménopause

Code	Libellé
Actes de mammographie de dépistage	
QEQQ001	Mammographie bilatérale
QEQQ004	Mammographie de dépistage
Actes de coloscopies	
HHFC001	Exérèse de polype du côlon par coloscopie, avec contrôle coelioscopique
HHFE001	Exérèse de 1 à 3 polypes de moins de 1cm de diamètre du côlon et/ou du rectum, par rectosigmoïdoscopie ou par coloscopie partielle
HHFE002	Exérèse de 1 à 3 polypes de moins de 1cm de diamètre du côlon et/ou du rectum, par coloscopie totale
HHFE004	Exérèse d'un polype de plus de 1cm de diamètre ou de 4 polypes ou plus du côlon et/ou du rectum, par coloscopie totale
HHFE005	Exérèse d'un polype de plus de 1cm de diamètre ou de 4 polypes ou plus du côlon et/ou du rectum, par rectosigmoïdoscopie ou par coloscopie partielle
HHNE001	Séance de destruction de lésion du côlon et/ou du rectum sans laser, par coloscopie totale
HHNE002	Séance de destruction de lésion du côlon et/ou du rectum avec laser, par coloscopie totale
HHQE002	Coloscopie totale, avec franchissement de l'orifice iléocolique
HHQE004	Coloscopie partielle au delà du côlon sigmoïde
HHQE005	Coloscopie totale avec visualisation du bas-fond cæcal, sans franchissement de l'orifice iléocolique
CIP des THM	
3168929	OESTROGEL 0,06% GEL 1/80 G
3297325	ESTRADERM TTS 100 DISP TRANSDERM 8
3297294	ESTRADERM TTS 50 DISP TRANSDERM 8
3297265	ESTRADERM TTS 25 DISP TRANSDERM 8
3355790	OROMONE 2 MG CPR 28
3396323	ESTREVA 1,5MG CPR 28
3391455	MERIMONO 1 MG CPR 28
3391426	MERIMONO 2 MG CPR 28
3382479	MENOREST 37,5 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3382924	OESTRODOSE 0,06% GEL FL 80G 1/80 G
3382433	MENOREST 100 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3382410	MENOREST 75 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3382396	MENOREST 50 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3381184	OESCLIM 0,050MG/24H DISP TRANSDERM 8
3381126	OESCLIM 0,025MG/24H DISP TRANSDERM 8

3391308	ESTREVA 0,1% GEL 1/50 G
3373411	PROVAMES 2MG CPR 25
3461078	FEMSEPT 50 MCG/24 H DISP TRANSDERM 4
3461061	FEMSEPT 75 MCG/24 H DISP TRANSDERM 4
3461055	FEMSEPT 100 MCG/24 H DISP TRANSDERM 4
3409066	DERMESTRIL 25 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3409089	THAIS 50 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3456568	CLIMARA 50 MCG/24 H DISP TRANSDERM 4
3409072	THAIS 100 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3466650	PROVAMES 1 MG CPR 28
3446759	OESCLIM 0,075MG/24H DISP TRANSDERM 8
3424367	OROMONE 2 MG CPR 28
3424019	DELIDOSE 0,5MG/0,5G GEL 28/0,5 G
3423994	DELIDOSE 1MG/1G GEL 28/1 G
3409095	THAIS 25 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3409043	DERMESTRIL 50 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3409037	DERMESTRIL 100 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3466644	PROVAMES 1 MG CPR 25
3466667	PROVAMES 1MG CPR 30
3446682	OESCLIM 0,0375MG/24H DISP TRANSDERM 8
3524011	THAISSEPT 75 MCG/24 H DISP TRANSDERM 4
3523974	THAISSEPT 25 MCG/24 H DISP TRANSDERM 4
3523997	THAISSEPT 50 MCG/24 H DISP TRANSDERM 4
3511675	OROMONE 1 MG CPR 28
3523939	DERMESTRIL SEPTEM 25 MCG/24 H DISP TRANSDERM 4
3523916	DERMESTRIL SEPTEM 50 MCG/24 H DISP TRANSDERM 4
3501346	MENOREST 25 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3523951	DERMESTRIL SEPTEM 75 MCG/24 H DISP TRANSDERM 4
3543528	EVAFILM 50 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3543511	EVAFILM 100 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3566512	ESTRAPATCH 40 MCG/24 H DISP TRANSDERM 4
3566506	ESTRAPATCH 60 MCG/24 H DISP TRANSDERM 4
3540151	ESTRADIOL G GAM 50 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3540145	ESTRADIOL G GAM 100 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3547934	PROVAMES 2MG CPR 28
3655747	VIVELLEDOT 25 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3643460	OESTRODOSE 0,06 P. 100 GEL FLACON 32 DOSES
3655782	ESTRADIOL NOVARTIS 25 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3595465	ESTRAPATCH 80 MCG/24 H DISP TRANSDERM 4
3585863	VIVELLEDOT 75 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3585834	VIVELLEDOT 50 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3585805	VIVELLEDOT 37,5 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3585136	ESTRADIOL G GAM 75 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8

3585107	ESTRADIOL G GAM 37,5 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3591881	ESTRADIOL NOVARTIS 100 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3591852	ESTRADIOL NOVARTIS 75 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3591817	ESTRADIOL NOVARTIS 50 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3591786	ESTRADIOL NOVARTIS 37,5 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3585900	VIVELLEDOT 100 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3074855	OESTRADIOL RETARDTHERAMEX 10MG/1ML INJ 2/1 ML
3076854	OVESTIN 0,25MG CPR 20
3382634	PHYSIOGINE 1MG CPR 30
3314555	KLIOGEST CPR 28
3528664	ESTALIS 50 MCG/250 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8
3487994	ACTIVEVILLE CPR 28
3675945	FEMSEPTIVO 50MCG/7MCG/24H DISP 4
3578490	DUOVA 1MG/2,5MG CPR 28
3578538	DUOVA 2MG/5MG CPR 28
3578515	DUOVA 1MG/5MG CPR 28
3566038	CLIMASTON 1 MG/5 MG CPR 28
3576232	CLIMODIENE 2MG/2MG CPR 28
3584622	NAEMIS CPR 24
3583976	AVADENE 2MG/0,05MG CPR 28
3583947	AVADENE 1MG/0,025MG CPR 28
3584013	SUCCESSIA 2MG/0,05MG CPR 28
3583999	SUCCESSIA 1MG/0,025MG CPR 28
3584792	NOVOFEMME CPR 28
3254882	TRISEQUENS CPR 28
3344355	DIVINA CPR 21
3576255	DIVISEQ CPR 28
3526435	CLIMASTON 1 MG/10 MG CPR 28
3438524	CLIMASTON 2 MG/10 MG CPR 28
3553113	FEMSEPTCOMBI 50MCG/10MCG/24H DISP 4
3360437	CLIMENE CPR 21