

Dossier suivi par Anne Castot
Tél. +33 (0)1 55 87 35 24
E-mail: anne.castot@afssaps.sante.fr
N/Réf.:

142

Note

A l'attention de Monsieur le Pr Gilles Bouvenot,
Président de la Commission de la Transparence de la HAS

Objet : Insuline glargine et risque de cancer

Dans le cadre des évaluations de l'EMA sur le risque potentiel de cancer associé à la prise de Lantus/Optisulin, veuillez trouver les éléments sur l'évolution de ce dossier à la suite des données examinées par le CHMP.

En juin 2009, la revue Diabetologia a publié quatre études rétrospectives menées sur des cohortes de patients diabétiques. Trois d'entre elles suggèrent un lien possible entre la prise d'analogues d'insuline, en particulier d'insuline glargine, et le risque de cancer :

- deux études suggèrent un lien possible entre l'administration d'insuline glargine en monothérapie et le développement d'un cancer du sein : toutes deux ont été réalisées sur des registres de personnes diabétiques, l'étude suédoise ayant été conduite sur plus de 100 000 patients et l'étude écossaise sur environ 50 000 patients.
- une troisième étude allemande, incluant plus de 120 000 patients, observe une augmentation du risque de cancer avec toutes les insulines étudiées. Pour l'insuline glargine, cette augmentation du risque est dose-dépendante.
- enfin, une quatrième étude réalisée sur la base de données THIN au Royaume-Uni ne montre pas d'augmentation du risque de cancer du sein, du pancréas, de la prostate et de cancer colorectal.

Suite à la publication de ces études, l'Agence européenne des médicaments (EMA) avait entrepris une évaluation de toutes les données disponibles dans la littérature à ce sujet. Les données publiées dans Diabetologia, compte tenu des biais méthodologiques identifiés et des incohérences de résultats intra-étude ou inter-études, ne permettaient pas d'établir de lien entre la prise d'insuline glargine et l'augmentation du risque de cancer. Aussi, l'EMA a adressé une demande de précisions méthodologiques et d'analyses statistiques supplémentaires à chacun des investigateurs responsables des publications. Au vu de ces données complémentaires, le CHMP a conclu qu'à ce jour, un lien entre la prise d'insuline glargine et la survenue d'un cancer ne pouvait être ni confirmé ni exclu.

Par conséquent, il a été demandé au laboratoire titulaire de l'AMM de Lantus (Sanofi-Aventis) de mettre en place un programme d'études pharmaco-épidémiologiques visant à évaluer l'association potentielle entre Lantus et la survenue de cancer. Les protocoles finaux de ces études ont été approuvés lors du dernier CHMP (19-22 avril), après avoir été largement discutés au niveau européen :

- une étude de cohorte sur la base californienne Kaiser Permanente, qui contient des données de plus de 160 000 patients diabétiques suivis sur une durée moyenne de 9 ans;
- une étude de cohorte coordonnée entre les bases de données et les registres de 5 pays européens (Suède, Finlande, Norvège, Danemark et Ecosse), avec des possibilités de chaînage entre les bases de remboursement, les registres de cancer et autres registres pour le recueil de variables d'ajustement.
- une étude cas-témoins à mettre en place en France, au Royaume-Uni et au Canada avec le système PGRx. Cette étude « ISICA » vise à inclure 750 patientes diabétiques présentant un cancer du sein appariées à 3000 témoins.

L'objectif principal des deux études de cohorte, européenne et californienne, est celui de comparer le risque de cancer du sein, de cancer de la prostate, et de cancer du colon (considérés séparément), entre les patients traités par insuline glargine et les patients traités par insuline humaine, d'une part, et entre les patients traités par insuline glargine et les patients traités par toute autre insuline (non glargine), d'autre part. L'étude ISICA se focalise uniquement sur le risque de cancer du sein. Les premiers résultats de ces études sont attendus pour Q4/2010 (cohorte européenne), Q2/2011 (cohorte californienne) et Q2/2012 (étude ISICA).

Une méta-analyse a également été réalisée par Sanofi-Aventis, à la demande du CHMP, à partir de 29 essais cliniques randomisés terminés entre février/96 et août/09, permettant la comparaison des données de sécurité entre 5 955 patients exposés à Lantus et 5 792 patients exposés à d'autres traitements antidiabétiques (insulines ou antidiabétiques oraux). Aucune différence significative n'a été observée entre les différents groupes étudiés. Cependant, la durée d'exposition étant inférieure à 12 mois pour environ 90% des patients inclus, les résultats de cette méta-analyse ne permettent pas de conclure sur l'existence ou non d'un sur-risque de cancer associé à Lantus.

Très récemment, toutes les données d'efficacité et de sécurité d'emploi disponibles ont été revues par le CHMP dans le cadre du deuxième renouvellement de Lantus. Lors de cette réévaluation, les points suivants ont été soulignés :

- L'exposition à Lantus est estimée à 24 millions personnes-années, depuis le début de sa commercialisation en 2000.
- Des études finalisées après le premier renouvellement de Lantus (essais cliniques et méta-analyses) ont démontré une réduction du risque d'épisodes d'hypoglycémie sévère et d'hypoglycémie nocturne avec l'insuline glargine par rapport aux insulines de durée d'action intermédiaire (NPH).
- Aucun nouveau risque n'a été identifié à partir de l'analyse des 5770 cas médicalement confirmés notifiés entre le 22 octobre 2006 et le 21 avril 2009, par rapport aux événements indésirables déjà décrits dans le RCP de Lantus. Entre le 22 avril et le 12 août 2009, une augmentation de la notification spontanée de cas de cancer a été observée, notamment après la publication des études dans Diabetologia, suggérant un biais de notification. Parmi les 87 notifications de cancer reçues dans cette période, 17 concernent le cancer du sein, mais les données disponibles sont limitées et ne permettent pas une évaluation du lien de causalité.
- Le risque potentiel de cancer sera intégré au Plan de Gestion des Risques de Lantus, avec une analyse approfondie dans chaque rapport périodique de sécurité (PSUR) à venir. Aussi, ce risque potentiel sera évalué dans les trois études épidémiologiques à mettre en place par Sanofi-Aventis.
- Au vu de ces données, le CHMP a conclu en février 2010 que le rapport bénéfice-risque de Lantus reste positif. Néanmoins, dans l'attente des données de sécurité résultant des études épidémiologiques, le renouvellement a été accordé pour une durée de 5 ans, au lieu d'une durée illimitée.

L'Afssaps a engagé une réflexion au sein de son groupe de travail « Plan de Gestion des Risques et Etudes Pharmacopépidémiologiques », afin d'évaluer la pertinence et la faisabilité de mener une étude en France en partenariat avec la CNAM, et permettant d'apporter des données complémentaires à celles déjà publiées. Pour cela, et avant de décider de la méthodologie la plus appropriée à mettre en place, un travail de synthèse comparative de toutes les données disponibles jusqu'à présent devrait être finalisé fin avril.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Bien amicalement

Le Directeur Général

Jean MARIMBERT

CC : M. le Pr Didier Houssin, Directeur Général de la Santé