



# Comparaison du risque de cancer entre immunosuppresseurs et immunomodulateurs dans la sclérose en plaques à partir d'une étude cas-témoins nichée dans le SNDS

Patrick Blin<sup>1</sup>, Emmanuelle Boutmy<sup>2</sup>, Estelle Guiard<sup>1</sup>, Caroline Foch<sup>2</sup>, Régis Lassalle<sup>1</sup>, Angela Grelaud-Boussinot<sup>1</sup>, Meritxell Sabidó<sup>2</sup>, Pauline Bosco-Lévy<sup>1</sup>, Cécile Droz-Perroteau<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC-P 1401, Univ. Bordeaux, Bordeaux, France,

<sup>2</sup> Merck Healthcare KGaA, Darmstadt, Allemagne

université  
de BORDEAUX



Inserm



*Conflit d'intérêt : Etude réalisée de manière indépendante par la plateforme Bordeaux PharmacoEpi  
Etude financée par le laboratoire Merck (CrossRef Funder: 10.13039/100009945)*

**15<sup>ème</sup> Colloque données de santé en vie réelle (DSVR)  
20 juin 2023, Paris - France**

# Contexte et objectifs de l'étude

- **Risque accru de cancer** chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) par rapport à la population générale en France\*
- **Peu de données disponibles** sur le risque de cancer dans la SEP avec les traitements de fond de la maladie (« *disease-modifying therapies* » - DMT)
- **Objectif** : évaluer le risque de cancer en vie réelle des immunosuppresseurs (IS) par rapport aux immunomodulateurs (IM) chez des patients atteints d'une SEP et initiant un premier DMT
- **Méthode** : Cas-témoins nichée dans une cohorte SNDS

\* Bosco-Lévy P, Foch C, Grelaud A, Sabidó M, Lacueille C, Jové J, Boutmy E, Blin P. Incidence and risk of cancer among multiple sclerosis patients: A matched population-based cohort study. Eur J Neurol. 2022 Apr;29(4):1091-1099.

# Méthode (1) : Cohorte initiale

- **Patients adultes ( $\geq 18$  ans) avec une SEP**
  - Hospitalisations, ALD, invalidité avec code diagnostic SEP ou complications spécifiques de SEP (code CIM-10 : G35, H46, G049, H481, G048)
- **Avec un premier DMT entre 01/01/2008 et 31/12/2014 (= date initiation)**
  - IS spécifiques (indiqués seulement dans la SEP) : diméthyl fumarate, fingolimod, natalizumab, tériflunomide
  - IS non spécifiques (avec d'autres indications que la SEP) : azathioprine, cyclophosphamide, méthotrexate, mitoxantrone, mycophénolate mofétil, rituximab, tacrolimus
  - IM : interféron beta-1a et beta-1b, acétate de glatiramère, peginterféron bêta-1a
- **Sans antécédent de cancer** à la date d'initiation du 1<sup>er</sup> DMT
- **Suivi** jusqu'au 31/12/2015, ou cancer ou décès

# Méthode (2) : Cas & Témoins

- **Cas**

- 1<sup>er</sup> cancer durant le suivi (1<sup>ère</sup> occurrence confirmée par une 2<sup>ème</sup> occurrence du même cancer)
- Algorithme CNAM : hospitalisation / ALD pour cancer, ou délivrance d'un traitement anticancéreux spécifique, à l'exclusion des métastases, récurrences de cancer et tumeurs secondaires
- Hors cancers cutanés non mélaniques

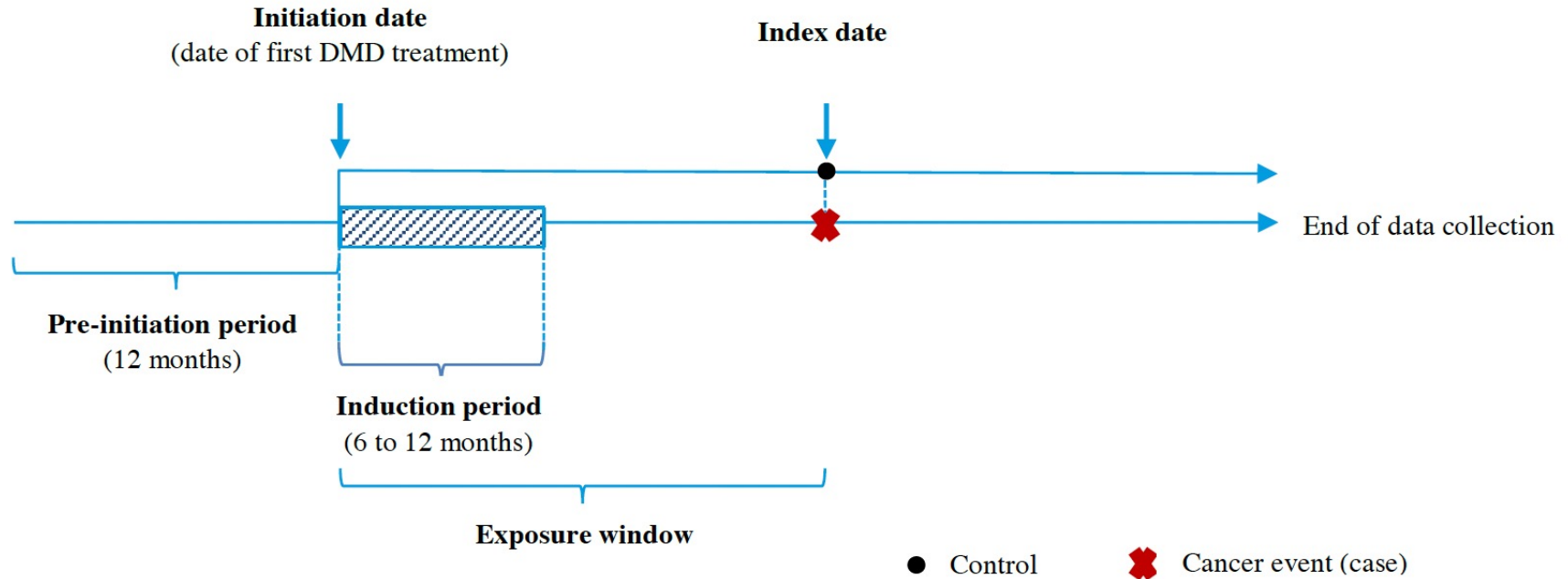
- **Témoins (6 max) appariés sur**

- Date initiation DMT du cas apparié, sexe, année de naissance et **score de risque de cancer**
- Pas de cancer sur la même période de suivi que le cas apparié
- Appariement sans remise avec ratio variable

- **Score de risque de cancer (*Disease Risk Score, DRS*)**

- Score regroupant les facteurs de risque potentiels de cancer avant l'exposition au DMT estimé par un modèle de régression logistique multivarié

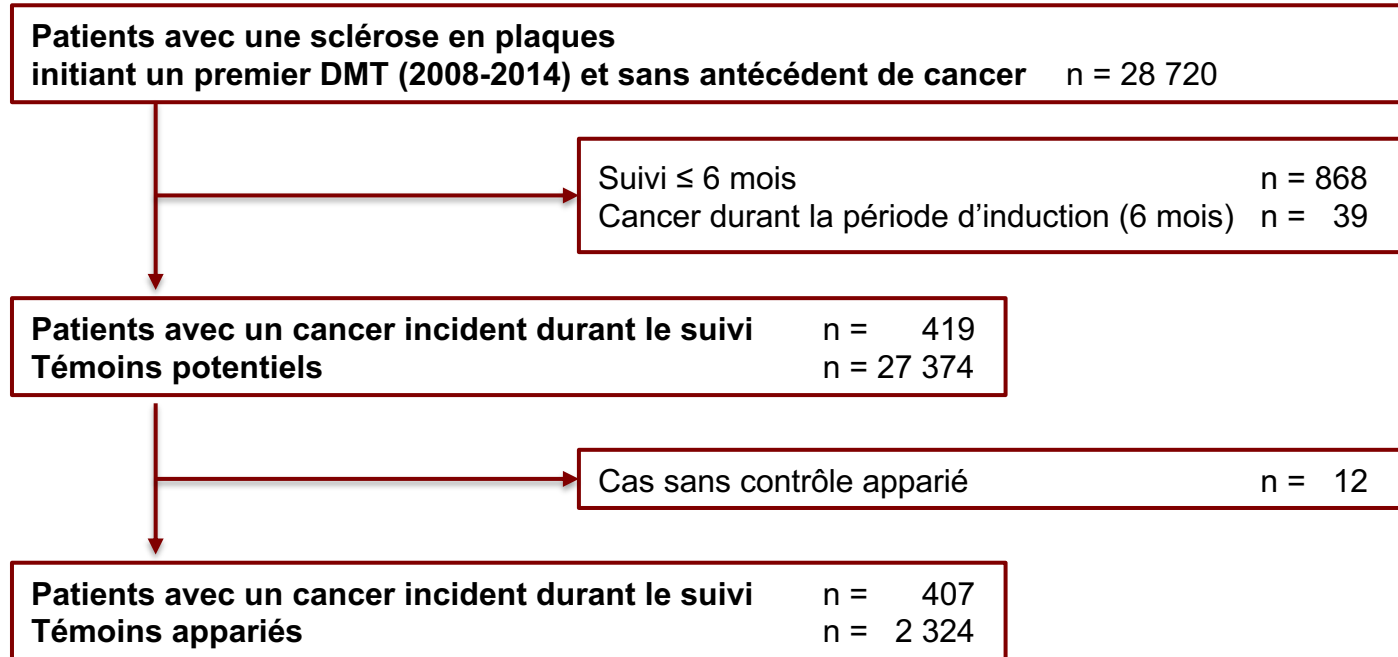
# Méthode (3) – Design Cas-témoin niché



# Méthode (4) : Analyses

- **Comparaison du risque de cancer selon le DMT initié avec régression logistique conditionnelle**
  - IS versus IM
  - IS spécifiques et IS non-spécifiques versus IM
  - Chaque type d'IS (avec  $\geq 10$  cas) versus IM
- **Périodes d'exposition étudiées**
  - Exposition exclusive durant la période de suivi
  - Exposition exclusive en fonction de 3 classes de durée : ]0;1] an, ]1;2] ans, > 2 ans
- **Périodes d'induction** (pour 1<sup>er</sup> cancer)
  - Analyse principale : 6 mois
  - Analyses de sensibilité : 12 mois et sans période d'induction (résultats non présentés)

# Flow chart



# Caractéristiques initiales

	Cas n=407	Contrôles <sup>a</sup> n=2324	Différence standardisée (%)
<b>Caractéristiques démographiques</b>			
Age moyen (± ET) à la date d'initiation (années)	50.6 (11.5)	50.2 (4.7)	5.3
Femme, n (%)	282 (69.3)	(69.3)	0.0
<b>Période d'exposition (années), moyenne (± ET)</b>			
	3.1 (1.7)	3.1 (0.7)	0.0
<b>Comorbidités principales, n (%)</b>			
Maladie auto-immune	30 (7.4)	(6.2)	4.8
BPCO	19 (4.7)	(3.7)	4.7
Diabète	20 (4.9)	(4.2)	3.6
VIH	0 (0.0)	(0.0)	0.0
<b>Au cours des 12 mois précédant la date d'initiation</b>			
Nb hospitalisations, médiane [Q1-Q3]	1 [1.0 ; 2.0]	1 [1.0 ; 2.0]	7.9
Nb consultations médicales, médiane [Q1-Q3]	13 [9.0 ; 18.0]	13 [8.0 ; 18.0]	3.4
Nb consultations d'un généraliste, médiane [Q1-Q3]	7 [4.0 ; 11.0]	7 [4.0 ; 11.0]	-1.8
Nb consultations d'un neurologue, médiane [Q1-Q3]	2 [0.0 ; 4.0]	2 [1.0 ; 4.0]	1.0
Survenue de poussée de SEP, n (%)	158 (38.8)	(35.4)	7.1
Dispositif médical de SEP, n (%)	88 (21.6)	(21.3)	0.7
Utilisation d'hormones féminines, n (%)*	92 (32.6)	(25.9)	14.8
Utilisation de glucocorticoïdes (excl. traitements de poussée)	143 (35.1)	(39.0)	-8.0
Coût moyen (± ET) des hospitalisations par patient (euros) <sup>b</sup>	3804 (7678)	3832 (3010)	-0.5
Coût ambulatoire moyen (± ET) par patient (euros) <sup>b</sup>	3452 (4527)	3505 (2098)	-1.5

<sup>a</sup>Pour les contrôles, les moyennes, médianes et pourcentages ont été pondérés par l'inverse du nombre de contrôles appariés à chaque cas.

<sup>b</sup>excluant le mois précédant la date index.

ET : écart-type, Q1-Q3: intervalle interquartile, BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive, VIH : virus de l'immunodéficience humaine, SEP : sclérose en plaques \* % calculé chez les femmes



# Risque de cancer (1)

DMT durant le suivi	Cas n (%)	Contrôles (%)	Odds Ratio [IC 95 %]
IM - utilisation exclusive	181 (44.5)	(50.6)	1.00
IS - utilisation exclusive	171 (42.0)	(34.3)	1.36 [1.05; 1.77]
Utilisation non exclusive de DMT	55 (13.5)	(15.0)	1.06 [0.75; 1.49]

# Risque de cancer (1)

DMT durant le suivi	Cas n (%)	Contrôles (%)	Odds Ratio [IC 95 %]
IM - utilisation exclusive	181 (44.5)	(50.6)	1.00
IS - utilisation exclusive	171 (42.0)	(34.3)	1.36 [1.05; 1.77]
Utilisation non exclusive de DMT	55 (13.5)	(15.0)	1.06 [0.75; 1.49]
Utilisation exclusive			
IM pendant ]0–1] an – (référence)	61 (17.3)	(18.8)	1.00
IM pendant ]1–2] ans	39 (11.1)	(13.7)	0.90 [0.54 ; 1.51]
IM pendant > 2 ans	81 (23.0)	(27.1)	0.92 [0.59 ; 1.44]
IS pendant ]0–1] an	79 (22.4)	(18.4)	1.31 [0.88 ; 1.96]
IS pendant ]1–2] ans	51 (14.5)	(10.8)	1.43 [0.89 ; 2.30]
IS pendant > 2 ans	41 (11.6)	(11.2)	1.06 [0.65 ; 1.75]

# Risque de cancer (2)

DMT durant le suivi	Cas n (%)	Contrôles (%)	Odds Ratio [IC 95 %]
IM - utilisation exclusive	181 (44.5)	(50.6)	1.00
IS non spécifiques - utilisation exclusive	151 (37.1)	(29.7)	1.37 [1.04; 1.81]
IS spécifiques - utilisation exclusive	8 (2.0)	(2.1)	1.03 [0.45, 2.34]
Utilisation non exclusive de DMT	67 (16.5)	(17.5)	1.12 [0.81; 1.54]

- *IS spécifiques (indiqués seulement dans la SEP) : diméthyl fumarate, fingolimod, natalizumab, tériflunomide*
- *IS non spécifiques (avec d'autres indications que la SEP) : azathioprine, cyclophosphamide, méthotrexate, mitoxantrone, mycophénolate mofétil, rituximab, tacrolimus*

# Risque de cancer (2)

DMT durant le suivi	Cas n (%)	Contrôles (%)	Odds Ratio [IC 95 %]
IM - utilisation exclusive	181 (44.5)	(50.6)	1.00
IS non spécifiques - utilisation exclusive	151 (37.1)	(29.7)	1.37 [1.04; 1.81]
IS spécifiques - utilisation exclusive	8 (2.0)	(2.1)	1.03 [0.45, 2.34]
Utilisation non exclusive de DMT	67 (16.5)	(17.5)	1.12 [0.81; 1.54]
<hr/>			
Utilisation exclusive			
IM pendant ]0–1] an	61 (17.9)	(19.4)	1.00
IM pendant ]1–2] ans	39 (11.5)	(14.1)	0.91 [0.54; 1.54]
IM pendant > 2 ans	81 (23.8)	(28.0)	0.97 [0.62; 1.52]
IS non spécifiques pendant ]0–1] an	71 (20.9)	(16.7)	1.32 [0.87; 2.01]
IS non spécifiques pendant ]1–2] ans	48 (14.1)	(10.2)	1.51 [0.93; 2.47]
IS non spécifiques pendant > 2 ans	32 (9.4)	(9.1)	1.06 [0.62; 1.81]
IS spécifiques pendant ]0–1] an	6 (1.8)	(1.5)	1.22 [0.44; 3.38]
IS spécifiques pendant > 1 ans	2 (0.6)	(1.0)	0.61 [0.13; 2.90]

- *IS spécifiques (indiqués seulement dans la SEP) : diméthyl fumarate, fingolimod, natalizumab, tériflunomide*
- *IS non spécifiques (avec d'autres indications que la SEP) : azathioprine, cyclophosphamide, méthotrexate, mitoxantrone, mycophénolate mofétil, rituximab, tacrolimus*

# Risque de cancer (3)

DMT durant le suivi	Cas n (%)	Contrôles (%)	Odds Ratio [IC 95 %]
IM - utilisation exclusive	181 (44.5)	(50.6)	1.00
IS non spécifiques - utilisation exclusive			
<i>Azathioprine</i>	19 (4.7)	(3.3)	1.44 [0.83; 2.51]
<i>Mycophenolate mofetil</i>	16 (3.9)	(3.2)	1.31 [0.74; 2.32]
<i>Methotrexate</i>	13 (3.2)	(2.5)	1.40 [0.73; 2.67]
<i>IS hospitaliers (non identifiable)</i>	74 (18.2)	(15.0)	1.34 [0.96; 1.87]
IS non spécifiques (associations)	29 (7.1)	(5.7)	1.45 [0.91; 2.29]
IS spécifiques - utilisation exclusive*	8 (2.0)	(2.1)	1.02 [0.45; 2.33]
Utilisation non exclusive de DMT	67 (16.5)	(17.5)	1.12 [0.81; 1.54]

\* *dimethyl fumarate, fingolimod, natalizumab, and teriflunomide*

# Conclusion

- Pas d'augmentation du risque pour le groupe des IS spécifiques (indiqués seulement dans la SEP) utilisés de façon exclusive par rapport aux IM
- Augmentation de 37 % du risque de cancer pour les IS non spécifiques (avec d'autres indications que la SEP) utilisés de façon exclusive par rapport aux IM pendant des durées relativement courtes ( $\leq 2$  ans)
- Mais l'absence d'augmentation du risque pour des expositions plus longues n'est pas en faveur d'une relation causale pour les IS non spécifiques



# Merci pour votre attention



Bordeaux PharmacoEpi - <http://www.bordeauxpharmacoepi.eu>

Plateforme de recherche en Pharmaco-épidémiologie

CIC Bordeaux CIC1401

INSERM - Université de BORDEAUX - CHU de Bordeaux - Adera

Bâtiment Le Tondu - case 41 - 146 rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux Cedex

Acc. +33 (0)5 57 57 46 75 – Fax +33 (0)5 57 57 47 40



# Disease risk Score

- **Facteurs de confusion potentiels inclus dans le DRS**

- Antécédents de maladies auto-immunes, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), diabète,
- Dans l'année :  $\geq 1$  poussée de SEP\*, polyneuropathie inflammatoire, ulcère de pression, délivrance d'hormones féminines (code ATC G03), délivrance de corticostéroïdes à faible dose, matériel médical pour sclérose en plaques; nombre de visites médicales,
- Coûts hospitaliers et coûts externe sur 2 périodes (11 premiers mois et dernier mois de la période d'un an précédant l'initiation du 1<sup>er</sup> DMT) comme proxies de l'impact global des comorbidités chroniques et d'affections plus aiguës au moment de l'initiation du 1<sup>er</sup> DMT

\* Les poussées de SEP ont été identifiées dans le SNDS au moyen d'un algorithme complexe élaboré dans une étude précédente, valeur prédictive positive de 95 % avec une validation intrabase et quatre experts indépendants (Bosco-Lévy, Br J Clin Pharmacol 2021 - Thurin BMC Med Res Methodol 2021).



# Matching 1:6 (variable ratio)

	Cases n = 407
<b>Number of matched controls by case</b>	
Size (missing)	407 (0)
Mean ( $\pm$ SD)	5.7 (1.0)
Median	6.0
[p25% - p75%]	[6.0;6.0]
[Min - Max]	[1.0;6.0]
<b>Number of matched controls by case, n (%)</b>	
1	7 (1.7)
2	6 (1.5)
3	10 (2.5)
4	11 (2.7)
5	7 (1.7)
6	366 (89.9)

1:6 matching on: year of birth ( $\pm$ 5 years), gender, initiation date ( $\pm$ 30 days), DRS ( $\pm$ 0.01).

407 cases (among 419 with malignancies excluding NMSC with an induction period of 6 months) are matched to 2324 controls.