

# Lévothyrox : Etude de pharmaco-épidémiologie

## Résultats du volet comparatif

**ANSM : R. Dray-Spira, S. Colas, M. Bertrand, M. Zureik**  
**Experts scientifiques indépendants : C. Bouché, L. Duranteau, M. François, V. Pauly, E. Polard**

Comité de suivi Levothyroxine  
20 décembre 2018

# Objectif

- ◆ **Evaluer l'impact sur la santé du passage à la nouvelle formule (NF) du Lévothyrox**
  - **A l'échelle de l'ensemble de la population traitée en France**
  - **Par une approche comparative**
  - **En se basant sur les données du SNIIRAM / SNDS**

# Méthode : Population et suivi dans l'étude

## ◆ Population traitée par Lévothyrox

- Age compris entre 10 et 85 ans
- Deux groupes de comparaison
  - ❖ **Groupe NF** :  $\geq 1$  dispensation de Lévothyrox NF entre avril et juin 2017
  - ❖ **Groupe AF** :  $\geq 1$  dispensation de Lévothyrox AF entre avril et juin 2016
  - ❖ Appariés sur :
    - Date de dispensation
    - Caractéristiques sociodémographiques : sexe, âge, régime de sécurité sociale
    - Caractéristiques du traitement par Lévothyrox : indication, dose, dosages TSH, initiation/renouvellement

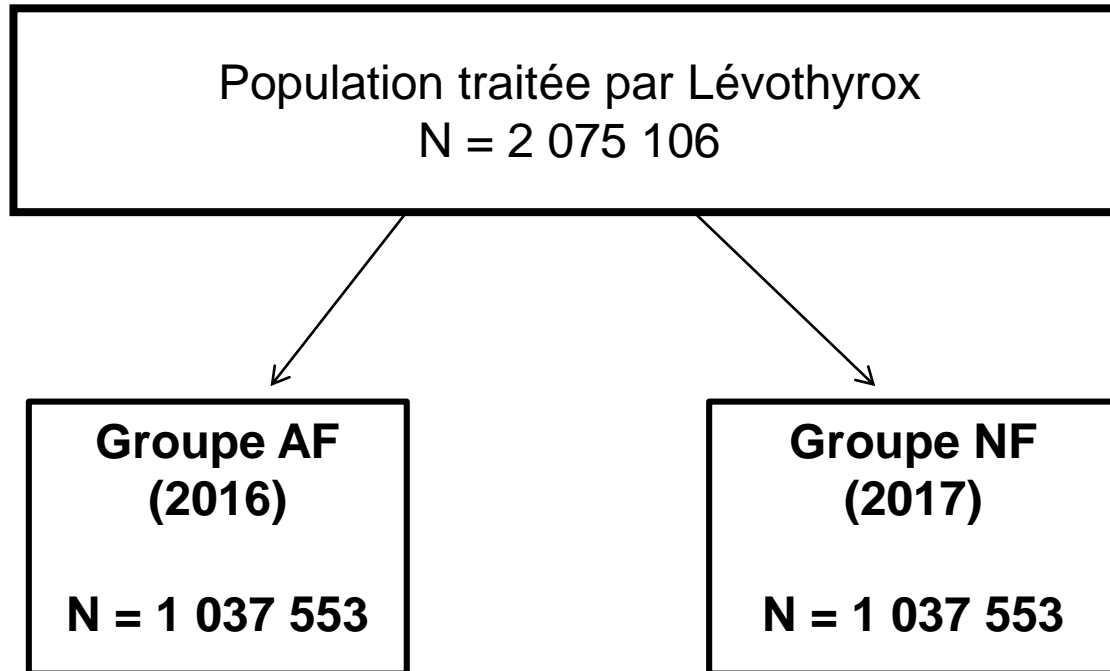
## ◆ Suivi dans l'étude

- A partir de
  - ❖ la date de 1<sup>ère</sup> dispensation de Lévothyrox NF (groupe NF)
  - ❖ ou la date de dispensation de Lévothyrox AF correspondante (groupe AF)
- Jusqu'au
  - ❖ 31 décembre 2017 (groupe NF) ou 31 décembre 2016 (groupe AF)
- 7,5 mois en moyenne

# Méthode : Analyses statistiques

- ◆ **Comparaison de l'état de santé au cours du suivi entre le groupe NF et le groupe AF**
  - Indicateurs d'état de santé variés
    - ❖ Hospitalisations, décès
    - ❖ Arrêts de travail
    - ❖ Recours aux soins en ambulatoire
    - ❖ Consommations médicamenteuses
  - Ajustement sur les indicateurs d'état de santé avant l'inclusion
  
- ◆ **Mise en perspective avec une population « témoin »**
  - Pour prendre en compte d'éventuelles variations structurelles entre 2016 et 2017
  - Population traitée par antidiabétique oral
    - ❖ Echantillon aléatoire (N=248 304) de même structure de sexe et d'âge que la population traitée par Lévothyrox

# Population incluse dans l'étude



# Caractéristiques à l'inclusion

	Groupe AF (2016) N=1 037 553	Groupe NF (2017) N=1 037 553
<b>Age moyen</b>	61,6 ans	61,6 ans
<b>Femmes</b>	85,7%	85,7%
<b>Indication du traitement par lévothyroxine</b>		
Hypothyroïdie	43,9%	43,9%
Cancer de la thyroïde	5,8%	5,8%
Hyperthyroïdie seule	1,8%	1,8%
Autre ou indéterminée	48,6%	48,6%
<b>Dose de lévothyroxine</b>		
≤50 µg	6,3%	6,3%
51-75 µg	34,7%	34,7%
76-150 µg	40,7%	40,7%
>150 µg	18,3%	18,3%
<b>Type de prescription</b>		
Renouvellement	98,5%	98,5%
Initiation	1,5%	1,5%
<b>Mois d'inclusion</b>		
Avril	26,4%	26,4%
Mai	45,8%	45,8%
Juin	27,8%	27,8%

# Caractéristiques à l'inclusion (suite)

	Groupe AF (2016) N=1 037 553	Groupe NF (2017) N=1 037 553
<b>Comorbidités</b>		
Cardiopathie	13,3%	13,4%
Diabète	13,2%	13,3%
Cancer	11,6%	11,7%
<b>Comédications*</b>		
Antalgiques	64,7%	64,6%
Antihypertenseurs	44,8%	44,4%
Hypolipémiants	28,6%	27,2%
Anticoagulants/Antiagrégants	19,1%	19,4%
Antidépresseurs	17,4%	17,4%
Benzodiazépines	23,8%	23,3%
<b>Indicateurs de mode de vie</b>		
Tabagisme sévère	6,1%	6,7%
Obésité ou surpoids majeur	3,8%	3,9%
Ethylisme sévère	1,0%	1,0%
<b>Recours aux soins en ambulatoire**</b>		
Toutes spécialités	5,48	5,47
Médecin généraliste	3,71	3,68
Endocrinologue	0,16	0,16
<b>Arrêts de travail (dans les 6 mois précédant l'inclusion)</b>		
≥1 arrêt d'au moins 7 jours	7,3%	7,7%

\* Au moins 2 remboursements dans l'année précédant l'inclusion

\*\* Nombre moyen de consultations dans les 6 mois précédant l'inclusion

# Hospitalisations et décès au cours du suivi

	Groupe AF (2016)	Groupe NF (2017)	NF vs. AF
<b>≥1 hospitalisation (toutes causes)</b>	<b>142 718 (13,76%)</b>	<b>136 263 (13,13%)</b>	<b>↘ -5%</b>
<i>Dont :</i>			
Pathologie de l'appareil cardio-circulatoire	8 702 (0,84%)	8 472 (0,82%)	→
Tentative de suicide	755 (0,07%)	726 (0,07%)	→
Choc anaphylactique	69 (0,01%)	74 (0,01%)	→
Rhabdomyolyse	131 (0,01%)	96 (0,01%)	↘
<b>Décès</b>	<b>6 387 (0,60%)</b>	<b>6 355 (0,60%)</b>	<b>→</b>



# Hospitalisations et décès au cours du suivi

	Groupe AF (2016)	Groupe NF (2017)	NF vs. AF	Variation 2016-2017	
				Pop. témoin	Levo vs. témoin
<b>≥1 hospitalisation (toutes causes)</b>	<b>142 718 (13,76%)</b>	<b>136 263 (13,13%)</b>	<b>↘ -5%</b>	<b>→</b>	<b>≠ ↘</b>
<i>Dont :</i>					
Pathologie de l'appareil cardio-circulatoire	8 702 (0,84%)	8 472 (0,82%)	→	↗	≠ ↘
Tentative de suicide	755 (0,07%)	726 (0,07%)	→	→	=
Choc anaphylactique	69 (0,01%)	74 (0,01%)	→	→	=
Rhabdomyolyse	131 (0,01%)	96 (0,01%)	↘	→	=
<b>Décès</b>	<b>6 387 (0,60%)</b>	<b>6 355 (0,60%)</b>	<b>→</b>	<b>→</b>	<b>=</b>

Note explicative : = indique que la variation 2016-2017 ne diffère pas statistiquement entre les deux populations

≠ indique que la variation 2016-2017 diffère statistiquement entre les deux populations

# Arrêts de travail au cours du suivi parmi les personnes de moins de 65 ans

	Groupe AF (2016)	Groupe NF (2017)	NF vs. AF
≥1 arrêt de travail d'au moins 7 jours	40 373 (6,95%)	41 966 (7,24%)	↗ +4%

# Arrêts de travail au cours du suivi parmi les personnes de moins de 65 ans

	Groupe AF (2016)	Groupe NF (2017)	NF vs. AF	Variation 2016-2017	
				Pop. témoin	Levo vs. témoin
≥1 arrêt de travail d'au moins 7 jours	40 373 (6,95%)	41 966 (7,24%)	↗ +4%	↗ +3%	=

*Note explicative :* = indique que la variation 2016-2017 ne diffère pas statistiquement entre les deux populations

↗ indique que la variation 2016-2017 diffère statistiquement entre les deux populations

# Consultations médicales au cours du suivi

	Groupe AF (2016)	Groupe NF (2017)	NF vs. AF
Nb moyen de consultations auprès d'un médecin libéral (toutes spécialités)	6,08	6,20	↗ +2% <b>+360 000 consultations</b>

Note explicative : = indique que la variation 2016-2017 ne diffère pas statistiquement entre les deux populations

≠ indique que la variation 2016-2017 diffère statistiquement entre les deux populations

# Consultations médicales au cours du suivi

	Groupe AF (2016)	Groupe NF (2017)	NF vs. AF
<b>Nb moyen de consultations auprès d'un médecin libéral (toutes spécialités)</b>	<b>6,08</b>	<b>6,20</b>	<b>↗ +2%</b>
<i>Dont :</i>			
Médecin généraliste	4,07	4,15	↗
Endocrinologue	0,16	0,18	↗
Psychiatre	0,26	0,25	→
Cardiologue	0,14	0,13	→
Dermatologue	0,12	0,12	→
Gastro-entérologue	0,08	0,08	→
ORL	0,05	0,05	↗
Neurologue	0,04	0,05	↗
Autres spécialités	1,19	1,22	→

**+360 000  
consultations**

Note explicative : = indique que la variation 2016-2017 ne diffère pas statistiquement entre les deux populations

≠ indique que la variation 2016-2017 diffère statistiquement entre les deux populations

# Consultations médicales au cours du suivi

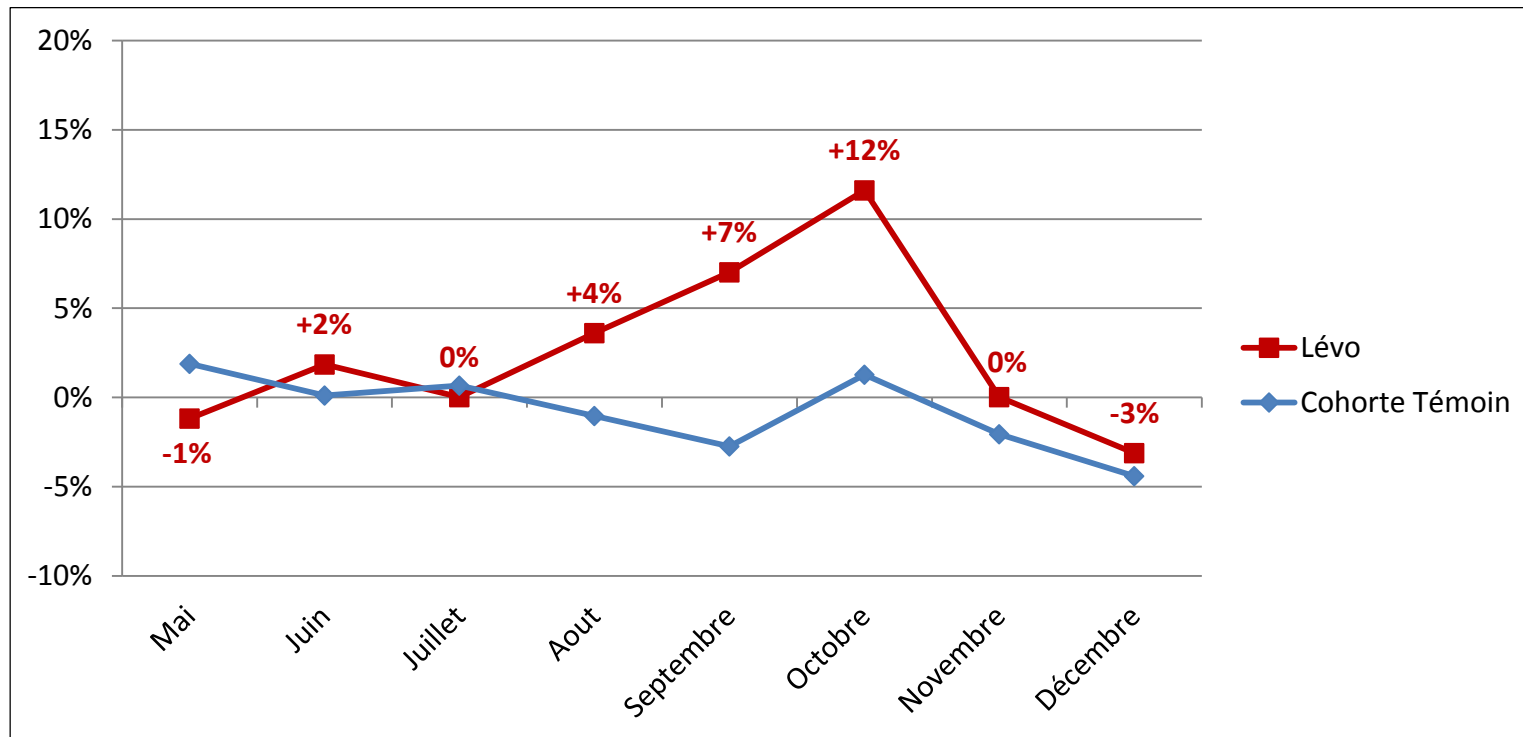
	Groupe AF (2016)	Groupe NF (2017)	NF vs. AF	Variation 2016-2017	
				Pop. témoin	Levo vs. témoin
<b>Nb moyen de consultations auprès d'un médecin libéral (toutes spécialités)</b>	<b>6,08</b>	<b>6,20</b>	<b>↗ +2%</b>	<b>+360 000 consultations</b>	
<i>Dont :</i>					
Médecin généraliste	4,07	4,15	↗	↘	≠ ↗
Endocrinologue	0,16	0,18	↗	↗	≠ ↗
Psychiatre	0,26	0,25	→	→	=
Cardiologue	0,14	0,13	→	→	=
Dermatologue	0,12	0,12	→	→	=
Gastro-entérologue	0,08	0,08	→	↗	=
ORL	0,05	0,05	↗	↗	=
Neurologue	0,04	0,05	↗	→	=
Autres spécialités	1,19	1,22	→	→	=

Note explicative : = indique que la variation 2016-2017 ne diffère pas statistiquement entre les deux populations

≠ indique que la variation 2016-2017 diffère statistiquement entre les deux populations

# Consultations médicales au cours du suivi

Différences entre 2016 et 2017 (en %) dans le nombre de patients ayant consulté un généraliste ou un endocrinologue chaque mois



# Médicaments au cours du suivi

## Traitements symptomatiques

	Groupe AF (2016)	Groupe NF (2017)	NF vs. AF
Antalgiques	521 633 (50,28%)	511 394 (49,29%)	↘ -2%
Corticoïdes / Antihistaminiques	164 836 (15,89%)	168 513 (16,24%)	↗ +4%
Antidiarrhéiques	21 124 (2,04%)	20 455 (1,97%)	↘ -7%
Antivertigineux	20 671 (1,99%)	20 317 (1,96%)	→
Antimigraineux	15 435 (1,49%)	15 256 (1,47%)	→
Traitement de l'hypotension orthostatique	973 (0,09%)	1 129 (0,11%)	→



# Médicaments au cours du suivi

## Traitements symptomatiques

	Groupe AF (2016)	Groupe NF (2017)	NF vs. AF	Variation 2016-2017	
				Pop. témoin	Levo vs. témoin
Antalgiques	521 633 (50,28%)	511 394 (49,29%)	↘ -2%	↘ -3%	=
Corticoïdes / Antihistaminiques	164 836 (15,89%)	168 513 (16,24%)	↗ +4%	↗ +6%	=
Antidiarrhéiques	21 124 (2,04%)	20 455 (1,97%)	↘ -7%	↘ -5%	=
Antivertigineux	20 671 (1,99%)	20 317 (1,96%)	→	→	=
Antimigraineux	15 435 (1,49%)	15 256 (1,47%)	→	→	=
Traitement de l'hypotension orthostatique	973 (0,09%)	1 129 (0,11%)	→	→	=

Note explicative : = indique que la variation 2016-2017 ne diffère pas statistiquement entre les deux populations

≠ indique que la variation 2016-2017 diffère statistiquement entre les deux populations

# Médicaments au cours du suivi

## Psychotropes

	Groupe AF (2016)	Groupe NF (2017)	NF vs. AF
Antidépresseurs	164 850 (15,89%)	165 556 (15,96%)	↗ +3%
Benzodiazépines	209 347 (20,18%)	201 067 (19,38%)	↘ -2%

# Médicaments au cours du suivi

## Psychotropes

	Groupe AF (2016)	Groupe NF (2017)	NF vs. AF	Variation 2016-2017	
				Pop. témoin	Levo vs. témoin
Antidépresseurs	164 850 (15,89%)	165 556 (15,96%)	↗ +3%	→	≠ ↗
Benzodiazépines	209 347 (20,18%)	201 067 (19,38%)	↘ -2%	↘ -6%	≠ ↗

*Note explicative :* = indique que la variation 2016-2017 ne diffère pas statistiquement entre les deux populations

≠ indique que la variation 2016-2017 diffère statistiquement entre les deux populations

# Médicaments au cours du suivi

## Médicaments des pathologies cardiovasculaires

	Groupe AF (2016)	Groupe NF (2017)	NF vs. AF
Antihypertenseurs	450 290 (43,40%)	446 920 (43,07%)	↗ +3%
Hypolipémiants	265 433 (25,58%)	255 936 (24,66%)	↘ -1%
Antiagrégants plaquettaires	150 544 (14,51%)	148 734 (14,34%)	→
Anticoagulants	34 464 (3,32%)	41 122 (3,96%)	↗ +21%

# Médicaments au cours du suivi

## Médicaments des pathologies cardiovasculaires

	Groupe AF (2016)	Groupe NF (2017)	NF vs. AF	Variation 2016-2017	
				Pop. témoin	Levo vs. témoin
Antihypertenseurs	450 290 (43,40%)	446 920 (43,07%)	↗ +3%	↘ -4%	≠ ↗
Hypolipémifiants	265 433 (25,58%)	255 936 (24,66%)	↘ -1%	↘ -6%	≠ ↗
Antiagrégants plaquettaires	150 544 (14,51%)	148 734 (14,34%)	→	↘ -3%	=
Anticoagulants	34 464 (3,32%)	41 122 (3,96%)	↗ +21%	↗ +23%	=

Note explicative : = indique que la variation 2016-2017 ne diffère pas statistiquement entre les deux populations

≠ indique que la variation 2016-2017 diffère statistiquement entre les deux populations

# Synthèse des résultats

- ◆ Première étude fournissant des chiffres sur l'état de santé des personnes ayant initié le Lévothyrox NF au printemps 2017 à l'échelle de l'ensemble de la population traitée par lévothyroxine en France
- ◆ Pas d'argument en faveur d'un risque augmenté de problèmes de santé graves dans les mois suivant l'initiation du Lévothyrox NF
  - Pas plus d'hospitalisations
  - Pas plus de décès
  - Pas d'augmentation spécifique
    - ❖ Des arrêts de travail
    - ❖ De l'utilisation des traitements symptomatiques des troubles notifiés en pharmacovigilance
- ◆ Augmentation nette du nombre de consultations chez les généralistes et les endocrinologues parmi la population traitée par Lévothyrox NF
  - Concentrée sur la période d'août, septembre et octobre 2017
- ◆ Augmentation relative de l'utilisation des traitements chroniques (psychotropes, antihypertenseurs, hypolipémiants) parmi la population traitée par Lévothyrox NF comparé à la population témoin
  - En particulier parmi les patients qui utilisaient déjà ces traitements avant l'inclusion

### **Avertissement**

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat),
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants,
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM,

### **Warning**

- Link of interest: employee of ANSM (State operator),
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers,
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval,