

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** : ≥ 1 dispensation de Lévothyrox NF entre avril et juin 2017
 - ❖ **Groupe AF** : ≥ 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

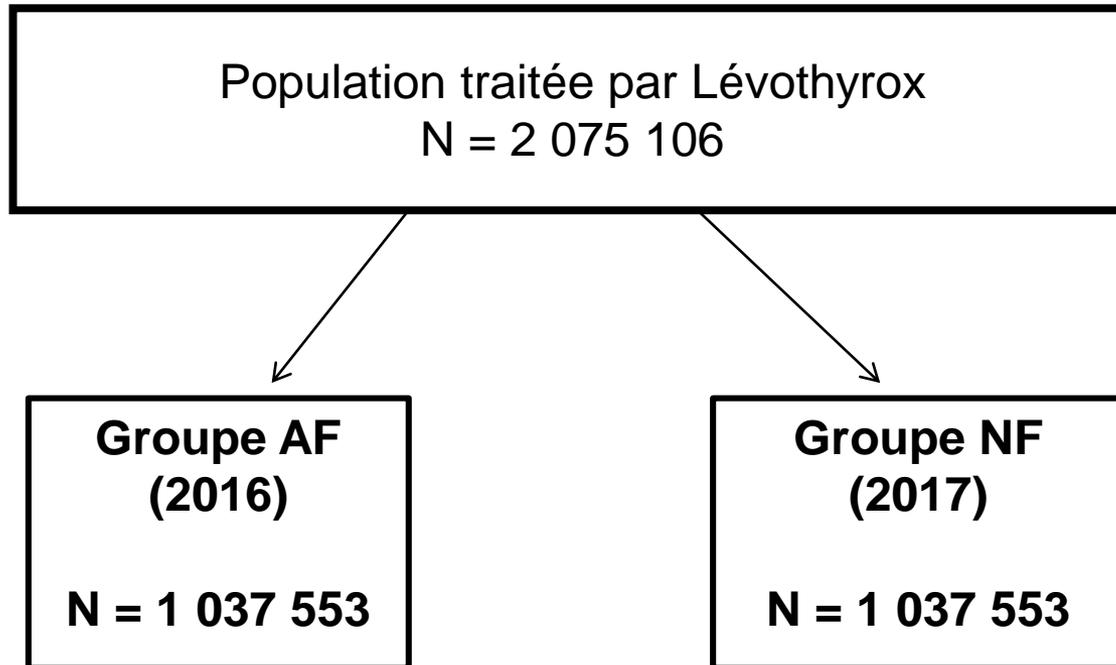
- A partir de
 - ❖ la date de 1^{ère} dispensation de Lévothyrox NF (groupe NF)
 - ❖ ou la date de dispensation de Lévothyrox AF correspondante (groupe AF)
- Jusqu'au
 - ❖ 31 décembre 2017 (groupe NF) ou 31 décembre 2016 (groupe AF)
- 7,5 mois en moyenne

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
Age moyen	61,6 ans	61,6 ans
Femmes	85,7%	85,7%
Indication du traitement par lévothyroxine		
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%
Dose de lévothyroxine		
≤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%
Type de prescription		
Renouvellement	98,5%	98,5%
Initiation	1,5%	1,5%
Mois d'inclusion		
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
Comorbidités		
Cardiopathie	13,3%	13,4%
Diabète	13,2%	13,3%
Cancer	11,6%	11,7%
Comédications*		
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%
Indicateurs de mode de vie		
Tabagisme sévère	6,1%	6,7%
Obésité ou surpoids majeur	3,8%	3,9%
Ethylisme sévère	1,0%	1,0%
Recours aux soins en ambulatoire**		
Toutes spécialités	5,48	5,47
Médecin généraliste	3,71	3,68
Endocrinologue	0,16	0,16
Arrêts de travail (dans les 6 mois précédant l'inclusion)		
≥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
≥1 hospitalisation (toutes causes)	142 718 (13,76%)	136 263 (13,13%)	↘ -5%
<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%)	↘
Décès	6 387 (0,60%)	6 355 (0,60%)	→

Hospitalisations et décès au cours du suivi

	Groupe AF (2016)	Groupe NF (2017)	NF vs. AF	Variation 2016-2017	
				Pop. témoin	Levo vs. témoin
≥1 hospitalisation (toutes causes)	142 718 (13,76%)	136 263 (13,13%)	↘ -5%	→	≠ ↘
<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%)	↘	→	=
Décès	6 387 (0,60%)	6 355 (0,60%)	→	→	=

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% +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
Nb moyen de consultations auprès d'un médecin libéral (toutes spécialités)	6,08	6,20	↗ +2%
<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

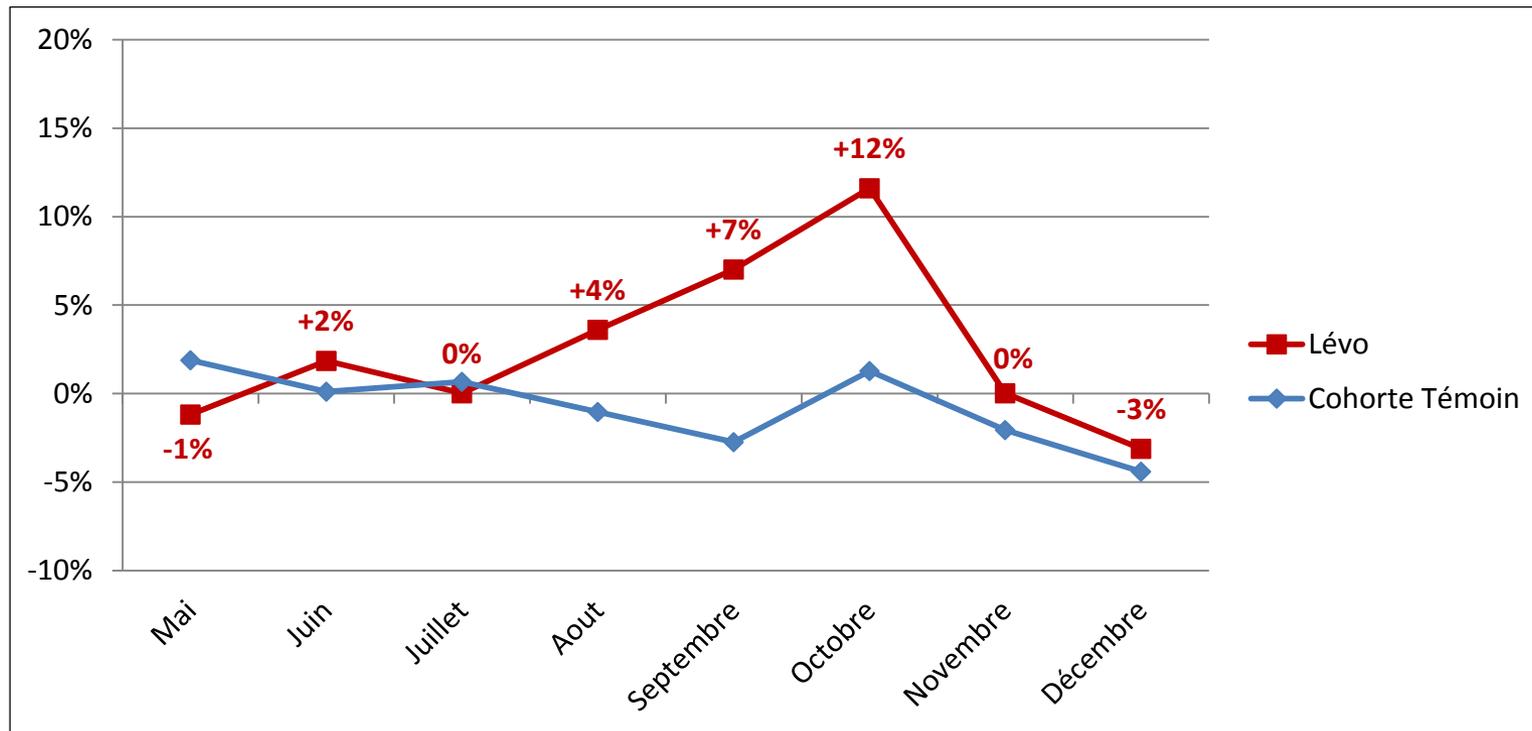
	Groupe AF (2016)	Groupe NF (2017)	NF vs. AF	Variation 2016-2017	
				Pop. témoin	Levo vs. témoin
Nb moyen de consultations auprès d'un médecin libéral (toutes spécialités)	6,08	6,20	↗ +2%	+360 000 consultations	
<i>Dont :</i>					
Médecin généraliste	4,07	4,15	↗	↘	≠ ↗
Endocrinologue	0,16	0,18	↗	↗	≠ ↗
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%	≠ ↗
Hypolipémiants	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,