

Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

-

Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique

Évaluation de ZEULIDE **Acétate de leuproréline**

Indication(s) du médicament concerné:

Principale indication : Traitement du cancer de la prostate en phase avancée (AMM obtenue le 21 novembre 2018).

Indications de l'acétate de leuproréline:

- Cancer de la prostate hormono-dépendant avec métastase
- Cancer du sein métastatique hormono-dépendant
- Fibrome utérin
- Endométriose

Merci de lire le Guide pour les associations de patients et d'usagers avant de remplir le questionnaire. Une fois le questionnaire complété, nous vous conseillons de supprimer les encadrés d'aide (zones grisées) pour gagner de la place et améliorer la lisibilité.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Nom et adresse de l'association: **Fibrome Info France**

Maison des associations 15 Passage Ramey 75018 PARIS

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

Indiquer la méthode utilisée pour remplir le questionnaire et notamment la nature des informations mobilisées (par exemple enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, ligne téléphonique, nombre de participants, ... avec les périodes concernées).

Pour notre contribution à l'évaluation de Zeulide, nous avons effectué une revue de la littérature portant sur ce produit. Nous nous sommes appuyées sur plusieurs sites internet, notamment celui de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Nous avons entre autres pris connaissance de la fiche du **résumé des caractéristiques du produit (RCP)** mise à jour par l'ANSM le 20 avril 2021. Nous avons également pris connaissance du descriptif du produit fait par le laboratoire canadien Verity Pharmaceuticals Inc qui en est le fabricant.

Quelles sont les personnes qui ont joué un rôle significatif dans la production de la contribution?

- Angèle MBARGA, Présidente de Fibrome Info France

- Rébecca LEFEBURE, Chargée de la veille scientifique et des relations avec les autorités sanitaires

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures et quelle est leur nature ?

L'association n'a reçu aucune aide extérieure pour cette contribution.

2. Impact de la maladie / état de santé

2.1 Comment la maladie (ou l'état de santé) pour laquelle le médicament est évalué affecte-t-elle la qualité de vie des patients (court terme, long terme) ? Quels aspects posent le plus de difficultés?

A court, moyen et long terme, le fibrome utérin impacte tous les pans de la vie des femmes qui en souffrent, y compris la vie scolaire et professionnelle. La qualité de vie est affectée par de nombreux symptômes, parmi lesquels les douleurs pelviennes qui surviennent pendant et en dehors des règles; les saignements de types ménorragies, métrorragies et ménométrorragies dont le flux et la durée sont souvent handicapants pour les femmes.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

La fréquence des passages aux toilettes pour le changement des protections hygiéniques de jour comme de nuit, génère une charge importante de stress et d'angoisse, se traduisant chez par un épuisement physique et psychologique, une baisse de la productivité au travail pour les femmes exerçant une activité professionnelle et un manque de concentration et d'assimilation des programmes scolaires pour les jeunes femmes en cours de formation. Certaines patientes en viennent à mettre leur réveil pour se changer en pleine nuit, afin d'éviter de baigner dans une marre de sang pendant leur sommeil. Il en découle un épuisement physique et une fatigue nerveuse quasi-permanente. La peur et la honte de voir leurs vêtements tachés au travail, au cours d'un dîner chez des amis, dans les transports en commun, ou encore les draps et le matelas d'une chambre d'hôtel, parasitent le quotidien et la qualité de vie des femmes qui souffrent de fibromes utérins.

Les retours d'expériences des jeunes femmes font état de difficultés à assister à certains cours durant les périodes les plus douloureuses ou hémorragiques, et des problèmes de concentration ou d'interactions avec leurs enseignants.

Pour les patientes dont l'antériorité de la pathologie remonte à plusieurs générations, notamment celles dont les mères ou grands-mères ont subi une hystérectomie, la souffrance psychique liée aux fibromes utérins, se répète douloureusement et souvent en silence, de générations en générations.

Les retours d'expériences des femmes accompagnées par l'association font également état de difficultés à avoir une vie amoureuse et sexuelle épanouissante.

La banalisation du fibrome utérin est vécue par les femmes durement touchées par cette affection, comme la négation de leur souffrance. En effet, bien que le pronostic vital ne soit pas engagé, nombreuses sont les femmes dont la vie est dévastée par la symptomatologie et les retentissements des fibromes dans leur vie personnelle, scolaire et professionnelle.

2.2 Comment la maladie (ou l'état de santé) affecte-t-elle l'entourage (famille, proches, aidants...) ?

En fonction de la localisation, la grosseur et le nombre, les symptômes des fibromes sont multiples, disparates et variables d'une femme à l'autre. Nous constatons et recensons chez certaines femmes suivies et accompagnées par l'association, des cas de repli sur soi, d'isolement et d'exclusion liés à **l'impact des fibromes sur leur qualité de vie, leur sexualité et leur santé reproductive des femmes.**

Les retentissements des fibromes sur la vie personnelle, intime, amoureuse, sociale, scolaire et professionnelle des femmes et de leur entourage sont nombreux et souvent lourds de conséquences. Il est important de signaler ici, que les saignements de types ménorragies, métrorragies et ménométrorragies, sont parfois sources de tabous et de honte chez certaines femmes. Le repli sur soi est souvent synonyme de cri de détresse ou d'appel au secours, face à la non prise en compte de leur souffrance et de leurs douleurs physiques et morales. Pour les femmes ayant fait une ou plusieurs fausses couches en lien avec leurs fibromes, ou rencontrant des difficultés de procréation en raison de la fragilisation de leur utérus consécutive à des interventions chirurgicales à répétitions, les pressions familiales et sociales, exacerbent le sentiment d'inutilité, de dévalorisation et par effet de conséquences génère **des tensions et crispations au sein de leurs couples et de leurs familles.**

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Les saignements hémorragiques intempestifs, la durée anormalement longue des règles, les douleurs pelviennes, la dyspareunie, ou l'impossibilité d'avoir une vie sexuelle en raison d'un état de fatigue permanente, ont un impact sur la globalité de la vie des femmes confrontées aux fibromes. Cela se traduit souvent par une fragilisation des couples pouvant faire vassiller l'équilibre familial. Nous recensons chaque année parmi les membres de Fibrome Info France et les bénéficiaires des services de l'association, des cas de divorces, séparations, délitements de couples, en lien direct ou indirect avec cette maladie.

Sur le plan professionnel, cela se traduit par des tensions ou des mises au placard de salariées se trouvant dans l'incapacité à mener à bien leurs tâches, en raison de leur état de fatigue permanente, liée à des carences en fer et à une anémie chronique, entraînant par effets de conséquences des absences répétées et mal tolérées par leur hiérarchie. Nous recensons précisément parmi les membres de Fibrome Info France et bénéficiaires des services de l'association, plusieurs cas de patientes dont la productivité et le rendement ont été jugés insuffisants par leur entreprise, en raison de leurs absences prolongées. Certaines de ces patientes ont été jugées inaptes à exercer des postes à responsabilités en raison de leurs absences fréquentes.

3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

3.1 Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées? Leurs avantages et inconvénients ?

Traitements médicamenteux :

L'offre de soins des femmes qui souffrent de fibromes se compose de traitements médicaments, chirurgicaux et alternatifs. Après le retrait définitif d'Esmya du marché en 2020, l'offre médicamenteuse actuelle se résume aux Progestatifs et aux Analogues de la GnRH. En nous référant aux retours d'expériences des patientes accompagnées par Fibrome Info France, **il apparaît très clairement que l'ensemble des traitements médicamenteux existants ont une efficacité relative.**

Traitements chirurgicaux

Les traitements chirurgicaux demeurent à ce jour majoritairement préconisés aux femmes qui souffrent de fibromes utérins. L'hystéroscopie opératoire et la coelioscopie ont l'avantage d'être moins invasives que la laparotomie. Pour ces deux techniques opératoires, tout comme pour la laparotomie, se pose la question des adhérences post-opératoires et des synéchies pouvant être responsables de complications obstétricales ou d'infertilité tubaire ou mécanique.

En raison des risques d'adhérences et d'hémorragies inhérents à la myomectomie et les suites opératoires souvent lourdes (durée d'hospitalisation et arrêt maladie entre autres) notamment pour la laparotomie, les femmes sujettes à récides, sont de moins en moins favorables aux traitements chirurgicaux, car hostiles aux opérations à répétitions. Par ailleurs, de l'avis général des patientes ayant sollicité l'aide de Fibrome Info France, l'hystérectomie ne doit pas être imposé aux femmes comme unique option thérapeutique, au motif de leur âge, au détriment des traitements alternatifs que sont l'embolisation et les ultrasons focalisés.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Alternatives aux traitements chirurgicaux

L'embolisation et les ultrasons focalisés ont prouvé leur efficacité pour le traitement des douleurs pelviennes, ménorragies, métrorragies et ménométrorragies. Ces deux techniques de radiologie interventionnelle peu invasives constituent des alternatives appréciées par les patientes ne souhaitant pas recourir à l'hystérectomie ou aux traitements chirurgicaux jugés trop invasifs.

Pour l'embolisation, demeure toutefois quelques inquiétudes, concernant les précautions à prendre pour protéger les ovaires et limiter les risques d'endommagement de la réserve ovarienne. Il s'agit là, d'une attente très forte des patientes souhaitant préserver leur fertilité.

Les ultrasons focalisés sont de plus en plus plébiscités. Les patientes déplorent cependant, le fait que cette thérapeutique innovante ne soit pas prise en charge par l'Assurance Maladie et pratiquée pour l'instant uniquement dans deux centres.

3.2 Quelles sont les principales attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique ?

Pour l'amélioration de la qualité de vie, la santé sexuelle et la santé reproductive, les patientes sont dans leur grande majorité demandeuses de traitements peu ou pas invasifs pouvant avoir une efficacité durable sur la symptomatologie des fibromes et ne nécessitant pas une longue période d'arrêt de travail.

Les patientes sont également demandeuses de traitements médicamenteux comportant peu d'effets indésirables et efficaces pour juguler les hémorragies et soulager durablement les douleurs pelviennes.

En l'absence de traitements efficaces et dans un souci de complémentarité, de plus en plus de patientes se tournent vers les médecines alternatives et complémentaires proposant une prise en charge globale de la souffrance physique et morale permettant un mieux-être.

4. Expériences avec le médicament évalué

4.1 D'après votre expérience du médicament et celle des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation?

Le service médical rendu par Zeulide est identique à celui des analogues de la GnRH, notamment à l'Enantone. Ces deux produits sont issus de la même molécule : l'acétate de leuproréline. Ils sont l'un et l'autre administrés par injection à libération prolongée. Leurs effets indésirables sont similaires. Ils induisent l'un et l'autre une ménopause artificielle et les désagréments s'y rapportant. **Parmi les effets indésirables des analogues de la GnRH jugés préoccupants par les patientes, les troubles de l'humeur, la dépression et les envies suicidaires, sont particulièrement redoutés.**

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

De notre point de vue, dans la mesure où Zeulide fait partie des analogues de la GnRH et est issu de la même molécule que l'Enantone, le service médical rendu (SMR) ne nous semble pas supérieur à celui de l'Enantone. Par conséquent, nous considérons que ce produit n'apporte aucune amélioration médicale notable par rapport à l'Enantone et aux autres médicaments faisant partie des analogues de la GnRH.

4.2 Si vous n'avez pas d'expérience de ce médicament, et que vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?

La monographie de Zeulide effectuée par le laboratoire Verity pharmaceuticals le 16 Juillet 2019 précise les points suivants:

La majorité des patients étudiés dans le cadre des essais Cliniques de Zeulide étaient âgés de 65 ans et plus, avec un âge moyen $\pm$ 9 ans (Cf Page 3). Il s'agissait essentiellement de patients de sexe masculin.

Il est en outre spécifié que "ZEULIDE DEPOT est contre-indiquée chez les femmes, en particulier chez celles qui sont enceintes ou qui pourraient le devenir pendant la prise du médicament." (Cf page 4)

Il est déconseillé de prendre ZEULIDE si on est une femme (Cf page 34)

Nous pouvons donc en conclure qu'il n'y avait pas de sujets femmes dans la population des essais Cliniques de Zeulide. Par conséquent, en l'absence de données dans les résultats des essais Cliniques sur des patientes femmes, nous nous interrogeons sur la pertinence et les risques potentiels de l'extension de sa prescription aux femmes atteintes de fibrome utérin ou d'endométriose alors même que ce produit est contre-indiqué aux femmes dans la monographie du laboratoire qui fabrique ce produit.

5. Information supplémentaire

Pour rappel Eligard 22,5 mg est un médicament à base de Leuproréline dont l'indication est le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant métastatique en association avec la radiothérapie.

Eligard a une ASMR de V (inexistant) selon l'avis de la HAS du 20/05/2015.

L'Enantone a une ASMR de V (inexistant) selon l'avis de la HAS du 07/02/2018.

Nous pouvons donc logiquement conclure qu'il en sera de même pour Zeulide puisqu'il est issu tout comme Eligard et Enantone de l'acétate de leuproréline.

6. Synthèse de votre contribution

Les douleurs pelviennes, les saignements hémorragiques pendant et/ou en dehors des règles, souvent avec caillots, sont sources d'épuisement physique et nerveux qui affectent la qualité de vie et la sexualité des femmes atteintes de fibromes utérins.

Fibrome Info France accompagne chaque année entre 2900 et 3250 femmes. Nous recensons année après année, une forte proportion de patientes épuisées nerveusement, dont l'état de fatigue générale nécessite parfois une prise en charge psychologique. Les cas de jeunes femmes n'ayant pas pu se rendre à des examens scolaires ou universitaires, en raison de douleurs pelviennes ou de saignements hémorragiques invalidants sont de plus en plus fréquents.

Toutes ces patientes sont demandeuses d'une écoute et de traitements efficaces pouvant leur permettre de soulager leurs maux et retrouver une meilleure qualité de vie.

Nous avons constaté ces dernières années, une baisse d'intérêt des patientes pour les traitements médicamenteux aussi bien ceux de la famille des Analogues de la GnRH que des Progestatifs. Ce faible engouement s'expliquerait principalement par les effets indésirables graves de certains de ces médicaments, notamment les risques de méningiomes pour les progestatifs et les risques d'hépatotoxicité pour l'Ulipristal.

Le service médical rendu par Zeulide est identique à celui des analogues de la GnRH et en particulier à l'Enantone. Ces deux produits sont issus de la même molécule : l'acétate de leuproréline. Ils sont l'un et l'autre administrés par injection à libération prolongée. Leurs effets indésirables sont similaires. Ils induisent l'un et l'autre une ménopause artificielle et les désagréments s'y rapportant. **Parmi les effets indésirables des analogues de la GnRH jugés préoccupants par les patientes, les troubles de l'humeur, la dépression et les envies suicidaires, sont particulièrement redoutés.** Zeulide n'apporte de notre point de vue aucune amélioration médicale notoire par rapport aux autres analogues de la GnRH déjà sur le marché.

Dans la mesure où Zeulide fait partie des analogues de la GnRH et est issu de la même molécule que l'Enantone, le service médical rendu (SMR) ne peut être supérieur à celui-ci. Par conséquent, nous considérons que Zeulide n'apporte aucune amélioration médicale notoire par rapport à l'Enantone et aux autres analogues de la GnRH existants. Par conséquent, nous ne sommes pas favorables à l'extension de son indication aux fibromes utérins. Notre avis tient compte de la revue de la littérature existante, notamment de la monographie effectuée par le laboratoire Verity pharmaceuticals le 16 Juillet 2019 et l'efficacité somme toute relative des thérapeutiques issues de l'acétate de leuproréline.