



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 05 JANVIER 2022

acétate de leuproréline
ZEULIDE 3,75 et 22,5 mg,
poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement :

- palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé ;
- du léiomyome utérin (fibrome utérin) avant une chirurgie ;
- de l'endométriose, en tant que traitement unique ou en tant que complément à une chirurgie ;
- des femmes pré-ménopausées souffrant d'un cancer du sein à un stade avancé se prêtant à une manipulation hormonale ;
- des enfants présentant un diagnostic de puberté précoce centrale.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations de l'AMM.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge par rapport aux autres spécialités à base de leuproréline aux mêmes dosages.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé

Au stade localement avancé, une hormonothérapie de déprivation androgénique par agoniste ou antagoniste de la GnRH en association à la radiothérapie externe et en adjuvant pendant 2 à 3 ans (une utilisation en néoadjuvant peut également être envisagée pendant 4 à 6 mois) est préconisée.

Fibromes utérins

La prise en charge des fibromes symptomatiques est majoritairement la chirurgie (hystérectomie ou myomectomie). Cependant, certaines femmes ne veulent pas de chirurgie invasive et souhaitent conserver leur utérus et leur fertilité. Dans ces cas, la prise en charge médicale préalable à l'intervention permet d'avoir des techniques chirurgicales moins invasives.

Aucun traitement médical des symptômes associés aux myomes actuellement validé n'est capable de faire disparaître les myomes. En cas de myome asymptomatique, il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical. En présence de myome symptomatique (douleur ou saignements), les traitements médicaux ont pour seul objectif de traiter les symptômes.

Les spécialités progestatives indiquées dans le traitement des hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes sont COLPRONE (médrogestone), LUTENYL (nomégestrol), LUTERAN (chlormadinone) et SURGESTONE (promégestone).

Les GnRH ont l'AMM et sont utilisés dans le traitement pré-opératoire des myomes utérins pour en diminuer la taille et/ou les saignements associés.

Endométriose

Les traitements hormonaux en première intention sont la contraception par œstroprogestatifs.

Les traitements hormonaux de deuxième intention sont la contraception microprogestative (désogestrel, étonogestrel, diénogest) ou les GnRHa en association à un œstrogène.

Il n'y a pas lieu de prescrire des GnRHa en postopératoire dans le seul but de prévenir la récurrence d'endométriose.

Traitement du cancer du sein

La stratégie thérapeutique dépend essentiellement des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux (RH) et/ou récepteurs à l'HER2). En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie. Le choix de l'hormonothérapie dépend du statut ménopausique et des hormonothérapies déjà reçues.

Chez les patientes en pré/périménopause, un agoniste de la LHRH (goséréline ou leucoproréline) doit être associé à ces hormonothérapies.

Protection ovarienne

Il existe plusieurs techniques de préservation de la fertilité féminine. Les limites et le choix de la technique la plus adaptée dépendent de nombreux paramètres : conservation d'ovocytes, embryonnaire, du tissu ovarien.

Traitement de la puberté précoce centrale

Dans les situations où une puberté précoce centrale évolutive est confirmée, le traitement des pubertés précoces centrales repose essentiellement sur l'utilisation des agonistes de la GnRH. Des formes retard, à injection mensuelles ou trimestrielles sont utilisées. La tolérance à court, moyen et long terme de ces traitements doit être surveillée.

Pour les formes lentement progressives de pubertés précoces, un traitement par les agonistes de la GnRH n'est pas indiqué puisque l'évolution se fait soit vers la régression totale des signes pubertaires pour les plus jeunes, soit vers une évolution lentement progressive de la puberté.

Place de ZEULIDE (acétate de leuproréline) dans la stratégie thérapeutique :

ZEULIDE (acétate de leuproréline) est une option thérapeutique supplémentaire dans les indications de l'AMM comme les autres spécialités aux mêmes dosages déjà disponibles uniquement dans le traitement :

- palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé ;
- du léiomyome utérin (fibrome utérin) avant une chirurgie ;
- de l'endométriose, en tant que traitement unique ou en tant que complément à une chirurgie ;

- des femmes pré-ménopausées souffrant d'un cancer du sein à un stade avancé se prêtant à une manipulation hormonale ;
- des enfants présentant un diagnostic de puberté précoce centrale.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées ¹	<p><u>ZEULIDE 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée</u> Cancer de la prostate Traitements palliatifs du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé.</p> <p>Fibromes utérins Traitements du léiomyome utérin (fibrome utérin). Ce traitement peut être utilisé avant une chirurgie ou en complément d'une chirurgie, ou en tant qu'alternative définitive aux symptômes chez les femmes en périménopause qui ne souhaitent pas d'intervention chirurgicale.</p> <p>Endométriose Traitements de l'endométriose. Il peut être utilisé en tant que traitement unique ou en tant que complément à une chirurgie.</p> <p>Cancer du sein Traitements des femmes pré- et péri-ménopausées souffrant d'un cancer du sein à un stade avancé se prêtant à une manipulation hormonale. Traitements adjuvants, en association au tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein à un stade précoce répondant à l'hormonothérapie chez les femmes pré- et péri-ménopausées à haut risque de récurrence (âge jeune, tumeur de haut grade, envahissement ganglionnaire). Chez les femmes ayant reçu une chimiothérapie, le statut pré-ménopausique doit être confirmé avant la fin de la chimiothérapie.</p> <p>Protection ovarienne Préservation de la fonction ovarienne chez les femmes pré-ménopausées présentant une maladie néoplasique et recevant une chimiothérapie susceptible de provoquer une insuffisance ovarienne prématurée.</p> <p>Puberté précoce centrale Traitements des enfants présentant un diagnostic de puberté précoce centrale (PPC) confirmé par l'apparition de caractéristiques sexuelles secondaires avant l'âge de neuf ans chez les fillettes et dix ans chez les garçons.</p> <p><u>ZEULIDE 22,5 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée</u> Traitements palliatifs du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé.</p>
SMR	<p>IMPORTANT dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé ; - du léiomyome utérin (fibrome utérin) avant une chirurgie ; - de l'endométriose, en tant que traitement unique ou en tant que complément à une chirurgie ; - des femmes pré-ménopausées souffrant d'un cancer du sein à un stade avancé se prêtant à une manipulation hormonale ; - des enfants présentant un diagnostic de puberté précoce centrale. <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM notamment dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le traitement du léiomyome utérin (fibrome utérin) chez les femmes en périménopause qui ne souhaitent pas d'intervention chirurgicale ; - en tant que traitement adjuvant, en association au tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein à un stade précoce répondant à l'hormonothérapie chez les femmes pré- et péri-ménopausées à haut risque de récurrence (âge jeune, tumeur de haut grade, envahissement ganglionnaire) ; - la préservation de la fonction ovarienne chez les femmes pré-ménopausées présentant une maladie néoplasique et recevant une chimiothérapie susceptible de provoquer une insuffisance ovarienne prématurée.
ASMR	<u>Dans le périmètre du remboursement :</u>

¹ « Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir les indications communes avec les autres spécialités à base de leuproréline, la commission rend un avis dans l'entière mesure de l'AMM.

	<p>Les spécialités ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 et 22,5 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de leuproréline aux mêmes dosages.</p> <p><u>Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</u> Sans objet.</p>
ISP	Les spécialités ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 et 22,5 mg ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ZEULIDE (acétate de leuproréline) est une option thérapeutique supplémentaire dans les indications de l'AMM comme les autres spécialités aux mêmes dosages déjà disponibles uniquement dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé. - du léiomyome utérin (fibrome utérin) avant une chirurgie ; - de l'endométriose, en tant que traitement unique ou en tant que complément à une chirurgie ; - des femmes pré-ménopausées souffrant d'un cancer du sein à un stade avancé se prêtant à une manipulation hormonale ; - des enfants présentant un diagnostic de puberté précoce centrale.
Population cible	<p>La population cible est estimée à environ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12 700 patients dans le traitement palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant ; - 30 700 patientes dans le traitement du léiomyome utérin avant une chirurgie chez la femme adulte en âge de procréer ; - 13 000 le nombre de femmes traitées pour endométriose par un analogue de la GnRH ; - Entre 700 et 1130 femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ; - 1 760 enfants pour le traitement de la puberté précoce centrale.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 et 22,5 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de l'AMM (AMM obtenue en 2018 pour le cancer de la prostate et en 2020 pour les autres indications (dosage à 3,75 mg)).

L'acétate de leuproréline possède de puissantes propriétés d'agoniste de la gonadolibérine (GnRH ou LH-RH) lorsqu'il est administré sur une courte durée et de manière intermittente ; cependant, lorsqu'ils sont administrés sur une longue durée en continu, les analogues de la GnRH dont l'acétate de leuproréline, induisent l'inhibition de la sécrétion de gonadotrophine et la suppression de la stéroïdogénèse testiculaire et ovarienne. L'effet est réversible à l'arrêt du traitement.

ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 et 22,5 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en intramusculaire, est une nouvelle formulation à effet retard permettant la libération continue d'acétate de leuproréline pendant un mois pour le dosage à 3,75 mg, et trois mois pour le dosage à 22,5 mg.

Il existe d'autres spécialités à base de leuproréline inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités :

- **ENANTONE (leuproréline) 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C. ou I.M.) à libération prolongée** pour lesquelles la Commission a considéré que le service médical rendu restait important dans les indications de l'AMM dans son dernier avis de RI en décembre 2018².
- **ELIGARD (leuproréline) 7,5, 22,5 et 45 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée** pour lesquelles la Commission a considéré que le service médical rendu restait important dans l'indication de l'AMM dans son dernier avis de RI en juin 2016³.
- **LEPTOPROL (leuproréline) 5 mg**, implant en seringue préremplie, médicament hybride dont le médicament de référence est ENANTONE LP 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée : d'après le dernier avis de la Commission de la transparence datant du 05/02/2020⁴, le SMR est important dans les indications de l'AMM.

A noter que le laboratoire demande l'inscription dans les indications communes avec les autres spécialités à base de leuproréline. Néanmoins, la Commission devra se prononcer dans l'ensemble des indications conformément à l'Article R. 163-18 du Code de la Sécurité Sociale.

02 INDICATIONS

▮ ZEULIDE 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

« Cancer de la prostate

ZEULIDE 3,75 mg est indiqué dans le traitement palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé.

Fibromes utérins

² HAS. Avis de renouvellement d'inscription par la Commission de la Transparence sur ENANTONE (leuproréline) 3,75, 11,25 et 30 mg du 5 décembre 2018.

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence sur les spécialités - ELIGARD (leuproréline) 7,5, 22,5 et 45 mg du 22 juin 2016.

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence sur les spécialités - LEPTOPROL (leuproréline) 5 mg du 5 février 2020.

ZEULIDE 3,75 mg est indiqué dans le traitement du léiomyome utérin (fibrome utérin). Ce traitement peut être utilisé avant une chirurgie ou en complément d'une chirurgie, ou en tant qu'alternative définitive aux symptômes chez les femmes en péri-ménopause qui ne souhaitent pas d'intervention chirurgicale.

Endométriose

ZEULIDE 3,75 mg est indiqué dans le traitement de l'endométriose. Il peut être utilisé en tant que traitement unique ou en tant que complément à une chirurgie.

Cancer du sein

ZEULIDE 3,75 mg est indiqué dans le traitement des femmes pré- et péri-ménopausées souffrant d'un cancer du sein à un stade avancé se prêtant à une manipulation hormonale.

ZEULIDE 3,75 mg est indiqué en tant que traitement adjuvant, en association à du tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein à un stade précoce répondant à l'hormonothérapie chez les femmes pré- et péri-ménopausées à haut risque de récurrence (âge jeune, tumeur de haut grade, envahissement ganglionnaire). Chez les femmes ayant reçu une chimiothérapie, le statut pré-ménopausique doit être confirmé avant la fin de la chimiothérapie.

Protection ovarienne

Préservation de la fonction ovarienne chez les femmes pré-ménopausées présentant une maladie néoplasique et recevant une chimiothérapie susceptible de provoquer une insuffisance ovarienne prématurée.

Puberté précoce centrale

ZEULIDE 3,75 mg est également indiqué dans le traitement des enfants présentant un diagnostic de puberté précoce centrale (PPC) confirmé par l'apparition de caractéristiques sexuelles secondaires avant l'âge de neuf ans chez les fillettes et dix ans chez les garçons ».

► ZEULIDE 22,5 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

« Traitement palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé ».

03 POSOLOGIE

« Posologie

ZEULIDE 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

La dose de ZEULIDE 3,75 mg permettant la libération continue d'acétate de leuproréline pendant un mois est incorporée dans une formulation à effet retard.

La poudre lyophilisée doit être reconstituée et administrée en une unique injection intramusculaire chaque mois. L'administration par voie intra-artérielle ou intraveineuse doit être évitée. Le flacon de poudre de microsphères de ZEULIDE 3,75 mg doit être reconstitué immédiatement avant l'administration du médicament par injection intramusculaire. Comme pour tout autre médicament administré par injection, il est nécessaire de changer régulièrement le point d'injection.

Cancer de la prostate

La dose habituelle recommandée de ZEULIDE est de 3,75 mg présentés en une injection à libération prolongée sur un mois et administrés en une injection intramusculaire une fois par mois.

Le traitement par ZEULIDE 3,75 mg ne doit pas être interrompu même en cas de rémission ou d'amélioration.

La réponse au traitement par ZEULIDE 3,75 mg doit être contrôlée en mesurant régulièrement les taux sériques de testostérone et d'antigène prostatique spécifique (PSA). Des études cliniques ont montré que les taux de testostérone augmentent pendant les 4 premiers jours de traitement chez la majorité des patients non orchidectomisés. Ils diminuent ensuite atteignant des taux de castration

au bout de 3 à 4 semaines. Une fois atteints, ces taux de castration (définis par un taux de testostérone inférieur ou égal à 0,5 ng/mL) se maintiennent tout au long du traitement. Chez les patients ayant une réponse sous-optimale, il est conseillé de confirmer que les taux sériques de testostérone ont atteint ou se maintiennent aux taux de castration. Des augmentations transitoires des taux de phosphatase acide surviennent parfois en début de traitement mais reviennent généralement à des valeurs normales ou proches de la normale dès la 4^e semaine de traitement.

Fibromes utérins et endométriose

La dose habituelle recommandée de ZEULIDE est de 3,75 mg présentés en une injection à libération prolongée sur un mois et administrés en une injection intramusculaire une fois par mois pendant une période maximale de six mois.

Cancer du sein

La dose habituelle recommandée de ZEULIDE est de 3,75 mg présentés en une injection à libération prolongée sur un mois et administrés en une injection intramusculaire une fois par mois en association avec du tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase.

Chez les femmes recevant une chimiothérapie, la leuproréline peut être débutée après la fin de la chimiothérapie, une fois que le statut pré-ménopausique a été confirmé (voir rubrique 4.4).

La durée de traitement recommandée pour un traitement adjuvant en association avec une autre hormonothérapie est d'au maximum 5 ans.

En association avec un inhibiteur de l'aromatase :

Le traitement par leuproréline doit être instauré au minimum 6 à 8 semaines avant de commencer le traitement par l'inhibiteur de l'aromatase. Un minimum de deux injections (en respectant un intervalle de 1 mois entre les injections) doit être administré avant de débiter le traitement par l'inhibiteur de l'aromatase.

La suppression ovarienne doit être confirmée par de faibles concentrations sanguines de FSH et d'œstradiol avant de commencer l'inhibiteur de l'aromatase et ces concentrations doivent être à nouveau mesurées tous les trois mois pendant le traitement combiné par leuproréline et un inhibiteur de l'aromatase (voir rubrique 4.4 du RCP).

Pendant le traitement par un inhibiteur de l'aromatase, la leuproréline ne doit pas être arrêtée afin d'éviter toute augmentation rebond des œstrogènes circulants chez les femmes pré-ménopausées. Préservation de la fonction ovarienne

La dose habituelle recommandée de ZEULIDE est de 3,75 mg présentés en une injection à libération prolongée sur un mois et administrés en une injection intramusculaire une fois par mois. Les patientes doivent recevoir cette dose deux semaines avant de commencer la chimiothérapie afin de permettre la suppression des taux d'hormones sexuelles, puis elles poursuivront avec une administration mensuelle de ZEULIDE 3,75 mg pendant toute la durée de la chimiothérapie.

Population pédiatrique

Le traitement des enfants par acétate de leuproréline doit se faire sous la supervision générale d'un pédiatre endocrinologue. Le schéma posologique doit être adapté au cas par cas.

La dose de départ recommandée dépend du poids corporel.

Enfants dont le poids corporel est ≥ 20 kg

La dose habituelle recommandée de ZEULIDE est de 3,75 mg d'acétate de leuproréline présentés en une injection à libération prolongée sur un mois et administrés en une injection intramusculaire une fois par mois. La dose correspond à 2 ml de médicament reconstitué (c.-à-d. la dose entière du médicament [voir rubrique 6.6 du RCP]).

Enfants dont le poids corporel est < 20 kg

Dans ces rares cas, la posologie suivante doit être administrée en fonction de l'activité clinique de la puberté précoce centrale : 1,88 mg d'acétate de leuproréline présentés en une injection à libération prolongée sur un mois et administrés en une injection intramusculaire une fois par mois. La dose correspond à 1 ml de médicament reconstitué (voir rubrique 6.6). Le reste de la suspension doit être éliminé. La prise de poids de l'enfant doit être surveillée.

Selon l'activité de la puberté précoce centrale, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie si la suppression est insuffisante (démontrée sur le plan clinique, par exemple, par un spotting ou une suppression inadéquate des gonadotrophines au test à la GnRH). La dose mensuelle minimale efficace à administrer doit être déterminée au moyen du test à la GnRH.

Il est recommandé d'utiliser le volume le plus faible possible pour les injections chez les enfants afin de réduire le désagrément associé à l'injection intramusculaire.

Des abcès stériles au site d'injection se produisent souvent lorsque de l'acétate de leuproréline est administré par voie intramusculaire à des doses plus élevées que celles recommandées. Dès lors, si cela devait survenir, il est possible de réduire l'absorption de l'acétate de leuproréline de l'injection à libération prolongée (voir rubrique 4.4 du RCP).

La durée du traitement dépend des paramètres cliniques mesurés au début du traitement ou pendant le traitement (projection de la taille définitive, vitesse de croissance, âge osseux et/ou accélération de l'âge osseux) et sera décidée par le pédiatre traitant en concertation avec le tuteur légal et, le cas échéant, l'enfant traité. L'âge osseux doit être surveillé pendant le traitement selon des intervalles de 6 à 12 mois.

Chez les fillettes ayant la maturation osseuse d'un enfant de plus de 12 ans et chez les garçons ayant la maturation osseuse d'un enfant de plus de 13 ans, l'arrêt du traitement doit être envisagé en tenant compte des paramètres cliniques.

Chez les fillettes, une grossesse doit être exclue avant de démarrer le traitement. La survenue d'une grossesse pendant le traitement ne peut généralement être exclue. En pareil cas, il faut consulter un médecin.

Remarque : L'intervalle entre les administrations doit être de 30 ± 2 jours afin de prévenir la réapparition des symptômes de puberté précoce.

Populations particulières

Insuffisance rénale / hépatique

La pharmacocinétique de ZEULIDE 3,75 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale n'a pas été déterminée.

Population âgée

Comme pour les adultes.

ZEULIDE 22,5 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

La dose habituelle recommandée de ZEULIDE est de 22,5 mg présentés en une injection à libération prolongée sur trois mois et administrés en une injection intramusculaire une fois tous les trois mois. La dose de ZEULIDE 22,5 mg permettant la libération continue d'acétate de leuproréline pendant trois mois est incorporée dans une formulation à effet retard. La poudre lyophilisée doit être reconstituée et administrée en une unique injection intramusculaire tous les 3 mois. L'administration par voie intra-artérielle ou intraveineuse doit être évitée. Le flacon de poudre de microsphères de ZEULIDE 22,5 mg doit être reconstitué immédiatement avant l'administration du médicament par injection intramusculaire. Comme pour tout autre médicament administré par injection, il est nécessaire de changer régulièrement le point d'injection.

Le traitement par ZEULIDE 22,5 mg ne doit pas être interrompu même en cas de rémission ou d'amélioration.

La réponse au traitement par ZEULIDE 22,5 mg doit être contrôlée en mesurant régulièrement les taux sériques de testostérone et d'antigène prostatique spécifique (PSA). Des études cliniques ont montré que les taux de testostérone augmentent pendant les 4 premiers jours de traitement chez la majorité des patients non orchidectomisés. Ils diminuent ensuite atteignant des taux de castration au bout de 3 à 4 semaines. Une fois atteints, ces taux de castration (définis par un taux de testostérone inférieur ou égal à 0,5 ng/mL) se maintiennent tout au long du traitement.

Chez les patients ayant une réponse sous-optimale, il est conseillé de confirmer que les taux sériques de testostérone ont atteint ou se maintiennent aux taux de castration. Des augmentations transitoires des taux de phosphatase acide surviennent parfois en début de traitement mais reviennent généralement à des valeurs normales ou proches de la normale dès la 4^e semaine de traitement.

Durée du traitement

ZEULIDE 22,5 mg est administré sous forme d'injections intramusculaires tous les 3 mois.
En règle générale, le traitement du cancer avancé de la prostate avec ZEULIDE 22,5 mg est un traitement à long terme ; le traitement ne doit pas être arrêté en cas de rémission ou d'amélioration.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ZEULIDE 22,5 mg dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Par conséquent, ZEULIDE 22,5 mg n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents tant que des données de sécurité et d'efficacité ne sont pas disponibles.

Insuffisance rénale / hépatique

La pharmacocinétique de ZEULIDE 22,5 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale n'a pas été déterminée.

Population âgée

Dans l'essai clinique portant sur ZEULIDE 22,5 mg, l'âge moyen des sujets étudiés était de 71,0 ±9,02 ans. Par conséquent, les données figurant sur l'étiquetage concernant la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité de ZEULIDE 22,5 mg se réfèrent à cette population ».

04.1 Cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé^{5,6,7}

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique important, il se situe en France au premier rang des cancers avec une incidence estimée à 50 400 cas/an en 2018. Il représente environ 25% de l'ensemble des cancers incidents masculins.

Ce cancer se situe au 3^e rang des décès par cancer chez l'homme. Près de 79 % des décès concernent des hommes de 75 ans et plus.

Le diagnostic repose le plus souvent sur une élévation de la valeur du PSA sérique total, une anomalie de consistance de la prostate détectée au toucher rectal ou plus rarement sur un examen anatomopathologique du tissu prélevé lors du traitement d'une hypertrophie bénigne de la prostate. Le diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique des prélèvements biopsiques transrectaux guidés par échographie endorectale.

La classification TNM permet de définir différents stades du cancer de la prostate (localisé, localement avancé, avec atteinte ganglionnaire ou métastatique). A noter que pour chaque stade le cancer peut être sensible ou résistant à la castration chimique.

Les recommandations actuelles^{8,9,10} sur la prise en charge du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé (localement avancé ou métastatique) préconisent :

- Au stade localement avancé (T3-T4) : une hormonothérapie de déprivation androgénique par agoniste ou antagoniste¹¹ de la GnRH en association à la radiothérapie externe et en adjuvant pendant 2 à 3 ans (une utilisation en néoadjuvant peut également être envisagée pendant 4 à 6 mois).

A noter l'évolution récente de la stratégie thérapeutique avec notamment depuis 2019, l'intégration des antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2^e génération en association à un traitement de suppression androgénique (ADT) chez les patients avec un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration (nmCRPC) : apalutamide (ERLEADA)¹², enzalutamide (XTANDI)¹³ ou darolutamide (NUBEQA)¹⁴, chez les patients à haut risque (temps de doublement du PSA \leq 10 mois).

- Au stade métastatique :
 - o Chez les patients hormonosensibles (mHSPC), il convient d'utiliser l'ADT en association aux antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2^e génération [apalutamide (ERLEADA)] ou à l'acétate d'abiratéron (ZYTIGA)] en association avec la prednisone ou la prednisolone chez les patients à haut risque nouvellement diagnostiqué, ou encore au docétaxel chez les patients éligibles à la chimiothérapie et qui ne peuvent pas recevoir les traitements précédents. Une radiothérapie externe peut éventuellement être utilisée pour les tumeurs de faible volume.

⁵ Rozet F et al. CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer. Prog Urol 2016; 27:S95- S143

⁶ Parker C et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26:69-77.

⁷ Prostate Cancer Version 4.2018 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2018

⁸ Recommandations de l'ESMO 2020: Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/prostate-cancer>

⁹ Recommandations de NCCN 2020 : NCCN guidelines prostate cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

¹⁰ Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'afu pour le cancer de la prostate : cancer de prostate métastatique hormono-sensible-actualisation 2020. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandationsfrancaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-pour-le-cancer-1>

¹¹ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 17/02/2021 pour FIRMAGON.

¹² HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 12/06/2019 pour ERLEADA.

¹³ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 12/06/2019 pour XTANDI.

¹⁴ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 23/09/2020 pour NUBEQA.

- Chez les patients résistants à la castration chimique (mCRPC), il convient de maintenir la castration et de proposer une chimiothérapie (docétaxel, cabazitaxel chez les patients précédemment traités par docétaxel) ou une hormonothérapie de seconde génération : acétate d'abiratéron (ZYTIGA), enzalutamide (XTANDI). A noter que le radium 223 (XOFIGO) a une AMM uniquement en cas de métastases osseuses après deux lignes de traitements antérieurs.

Dans le traitement du cancer de la prostate au stade avancé, le besoin médical est partiellement couvert par les alternatives disponibles. Cependant, il persiste dans cette indication, un besoin à disposer de nouveaux traitements améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients, notamment au stade métastatique de la maladie.

04.2 Fibromes utérins¹⁵

Les fibromes utérins sont les tumeurs gynécologiques les plus courantes chez les femmes en âge de procréer. Ils sont bénins et sont constitués de cellules musculaires lisses du myomètre, dont la croissance dépend des œstrogènes et de la progestérone.

Les symptômes liés aux fibromes comprennent des saignements irréguliers tels que la ménorragie, des saignements menstruels prolongés ou des règles irrégulières pouvant entraîner une carence en fer, une anémie, des douleurs, et l'infertilité. Ces symptômes diminuent la qualité de vie avec 30% des femmes souffrant de symptômes suffisamment graves pour s'absenter du travail et affecter leurs relations sociales.

La prévalence des fibromes dépend de l'âge et de l'origine ethnique, avec une prévalence pouvant atteindre 70 à 80 % (respectivement en Europe et en Afrique) à 50 ans. Il a été estimé que seulement 20 à 30 % deviendront symptomatiques.

La prise en charge des fibromes symptomatiques est majoritairement la chirurgie (hystérectomie ou myomectomie). Cependant, certaines femmes ne veulent pas de chirurgie invasive et souhaitent conserver leur utérus et leur fertilité. Dans ces cas, la prise en charge médicale préalable à l'intervention permet d'avoir des techniques chirurgicales moins invasives.

Aucun traitement médical des symptômes associés aux myomes actuellement validé n'est capable de faire disparaître les myomes. En cas de myome asymptomatique, il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical. En présence de myome symptomatique (douleur ou saignements), les traitements médicaux ont pour seul objectif de traiter les symptômes.

Il est à noter que quatre spécialités progestatives sont indiquées dans le traitement des hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : COLPRONE (médrogestone), LUTENYL (nomégestrol), LUTERAN (chlormadinone) et SURGESTONE (promégestone).

Le dispositif intra-utérin MIRENA 52 mg est indiqué dans les ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables). Les spécialités EXACYL et SPOTOF (acide tranexamique) sont indiquées dans les accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans les ménorragies et métrorragies secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus.

Outre ZEULIDE 3,75 mg (leuproréline), trois spécialités à base d'agonistes de la GnRH (GONAPEPTYL (triptoréline), DECAPEPTYL (triptoréline) et ENANTONE (leuproréline)) ont l'AMM dans le traitement pré-opératoire des myomes utérins pour en diminuer la taille et/ou les saignements associés.

De ce fait, le besoin médical est partiellement couvert dans le traitement des fibromes utérins. Il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques à visée curative et des traitements qui améliorent la qualité de vie de ces patientes.

¹⁵ Perez-Lopez Fr, et al. EMAS position statement: Management of uterine fibroids. Maturitas. 2014 ; 79 :106–116.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 12/42
Avis version définitive

04.3 Endométriose

L'endométriose est un trouble chronique de la femme en âge de procréer, caractérisé par la présence de glandes et/ou de stroma endométrial à l'extérieur de la cavité utérine. La présence de lésions d'endométriose n'est pas systématiquement responsable de symptômes cliniques mais elle peut être associée à des douleurs et/ou une infertilité. Sur le plan moléculaire, l'inflammation et la biosynthèse des hormones stéroïdiennes sont les deux mécanismes principaux favorisant l'implantation et la croissance des lésions.

La prévalence et l'incidence de l'endométriose sont difficiles à évaluer de façon précise, car leur estimation est faussée par la nécessité d'un diagnostic chirurgical de la maladie. Malgré des données hétérogènes, jusqu'à 10 % des femmes en âge de procréer peuvent être touchées, en particulier entre 25 et 35 ans.

Les recommandations actuelles¹⁶ sur la prise en charge de l'endométriose douloureuse, les traitements hormonaux en première intention sont la contraception par œstroprogestatifs.

Les traitements hormonaux de deuxième intention sont la contraception microprogestative (désogestrel, étonogestrel, diénogest) ou les GnRHa en association à un œstrogène.

Il n'y a pas lieu de prescrire des GnRHa en postopératoire dans le seul but de prévenir la récurrence d'endométriose.

De ce fait, le besoin médical est partiellement couvert dans le traitement de l'endométriose. Il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques à visée curative et des traitements qui améliorent la qualité de vie de ces patientes.

04.4 Cancer du sein

Avec une incidence estimée à 58 459 nouveaux cas par an en 2018, le cancer du sein est la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,2 %) et serait à l'origine de 18,2 % des décès féminins liés à un cancer^{17,18}.

Au stade avancé (localement avancé ou métastatique), la prise en charge doit avoir pour objectif d'améliorer la qualité de vie et la survie globale¹⁹.

La stratégie thérapeutique dépend essentiellement des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux (RH) et/ou récepteurs à l'HER2)^{19,20,21}.

En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie. Le choix de l'hormonothérapie dépend du statut ménopausique et des hormonothérapies déjà reçues.

Chez les patientes en pré/périménopause, un agoniste de la LHRH (goséreléline ou leucoproréline) doit être associé à ces hormonothérapies^{Erreur ! Signet non défini.,Erreur ! Signet non défini.}.

¹⁶ HAS (Haute Autorité de Santé) et CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français). Synthèse de la recommandation de bonne pratique. Prise en charge de l'endométriose. Démarche diagnostique et traitement médical. Décembre 2017.

¹⁷ Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. InVS

¹⁸ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport.* Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

¹⁹ HAS/INCa - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

²⁰ Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). Ann of Oncol 2020

²¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer. Version 4.2020. May 2020

De ce fait, le besoin médical est couvert dans le cancer du sein au stade avancé avec les autres analogues des LH-RH.

04.5 Protection ovarienne

Il existe plusieurs méthodes de préservation de la fertilité féminine. Les limites et le choix de la technique la plus adaptée dépendent de nombreux paramètres : conservation d'ovocytes, embryonnaire, et du tissu ovarien (vitrification ovocytaire ou cortex ovarien).

D'après les recommandations nationales de l'Institut National du Cancer datant de janvier 2021²², les agonistes de la GnRH ne peuvent pas être recommandés en tant que méthode de préservation de la fertilité (Grade A). Il n'existe pas de données pour recommander l'utilisation des agonistes de la GnRH ni pour préserver la réserve ovarienne des effets de la chimiothérapie ni pour améliorer les chances de grossesse spontanée (Grade A).

A noter que les recommandations internationales ESMO (European Society For Medical Oncology)²³ mentionnent que les GnRH peuvent être utilisés chez les patientes pré-ménopausées atteintes d'un cancer du sein subissant une chimiothérapie néoadjuvante.

Ainsi, le besoin médical pour la préservation de la fonction ovarienne chez les femmes pré-ménopausées présentant une maladie néoplasique et recevant une chimiothérapie est partiellement couvert. Il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés.

04.6 Puberté précoce centrale^{24,25,26,27,28}

La puberté précoce en pédiatrie se distingue par l'apparition de signes de puberté avant l'âge de 8 ans chez la fille, et avant l'âge de 10 ans chez le garçon.

Il existe deux grands groupes de puberté précoce : la puberté précoce centrale (ou PP « vraies »), dont l'origine est hypothalamo-hypophysaire, et la puberté précoce périphérique (ou pseudo-puberté précoce) dues à une sécrétion de stéroïdes sexuels (par une gonade autonome), indépendante de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Cliniquement, la puberté précoce entraîne un développement pubertaire prématuré associé à une accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse.

Les pubertés précoces se manifestent par l'apparition progressive des caractères sexuels secondaires : chez la fille, développement des seins, pilosité pubienne, apparition des règles, chez le garçon, augmentation de la taille des testicules puis de la verge, pilosité pubienne. Des difficultés psychologiques sont également retrouvées, notamment une atteinte émotionnelle et une perturbation des relations avec l'entourage.

Le diagnostic repose sur l'examen clinique, les dosages plasmatiques des stéroïdes sexuels (œstradiol et testostérone) et des gonadotrophines (FSH, LH), permettant de distinguer les pubertés précoces d'origine hypothalamo-hypophysaire et gonadique, ainsi que sur l'imagerie pour l'observation de la maturation osseuse.

²² Institut National du cancer. Préservation de la fertilité et Cancer / Synthèse. Recommandations et référentiels. Janvier 2021

²³ Lambertini, M et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients : ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Annals of Oncology*, 31(12), 1664-1678. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.006>

²⁴ Académie Nationale de Médecine. Les indications des traitements freinateurs de la puberté en pédiatrie. Février 2012.

²⁵ Société Française d'endocrinologie. Item 38 – Puberté normale et pathologique

²⁶ Rigou A et al. L'incidence de la puberté précoce centrale idiopathique en France révèle une hétérogénéité géographique importante. *Bull. Epidémiol. Hebd.* 2018;(22-23):464-71. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/22-23/2018_22-23_2.html

²⁷ Carel JC et al. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366-77.

²⁸ Société française d'endocrinologie. Puberté normale et pathologique. Site internet: SFE. Paris; 2020

Le diagnostic biologique permet d'évaluer la sécrétion de stéroïdes sexuels et ses mécanismes.

Dans les situations où une puberté précoce centrale évolutive est confirmée, le traitement des pubertés précoces centrales repose essentiellement sur l'utilisation des agonistes de la GnRH. Des formes retard, à injection mensuelles ou trimestrielles sont utilisées. La tolérance à court, moyen et long terme de ces traitements doit être surveillée.

Pour les formes lentement progressives de pubertés précoces, un traitement par les agonistes de la GnRH n'est pas indiqué puisque l'évolution se fait soit vers la régression totale des signes pubertaires pour les plus jeunes, soit vers une évolution lentement progressive de la puberté.

Plusieurs analogues de la GnRH sont actuellement disponibles : la leuproréline et la triptoréline en traitement mensuel (ENANTONE LP 3,75 mg en SC ou IM, GONAPEPTYL LP 3,25 mg en SC ou IM, DECAPEPTYL LP 3 mg en IM) ainsi qu'en traitement trimestriel (ENANTONE LP 11,25 mg en SC ou IM, DECAPEPTYL LP 11,25 mg IM).

Ainsi, le besoin médical pour le traitement de la puberté précoce centrale est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles à base d'analogues de la GnRH. Il persiste un besoin médical à disposer de traitements plus efficaces et mieux tolérés.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de ZEULIDE (acétate de leuproréline) sont les médicaments autorisés dans les mêmes indications et au même niveau dans la stratégie thérapeutique.

A savoir que le dosage à 22,5 mg est uniquement indiqué dans le traitement palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé.

05.1 Médicaments

5.1.1 Cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* ident ique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
Agonistes de la GnRH						
DECAPEPTYL LP 3 et 11,25 mg (triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i>	oui	Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. Traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé, en association à la radiothérapie. Un effet favorable du médicament est d'autant plus net et plus fréquent que le patient n'a pas reçu auparavant un autre traitement hormonal.	25/07/2018 (EI)	Important	ASMR V	oui
DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i>	oui	Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique. Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association à la radiothérapie.	25/07/2018 (EI)	Important	V (Absence)	oui
ELIGARD 7,5 ; 22,5 et 45 mg (acétate de leuproréline) <i>Astellas Pharma</i>	oui	Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant.	22/06/2016 (RI)	Important	Sans objet	oui
ENANTONE LP 3,75 mg (leuproréline) <i>Takeda</i>	oui	Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.	05/12/2018 (RI)	Important	Sans objet	oui

		Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA)				
ENANTONE LP 11,25 mg (leuproréline) <i>Takeda</i>	oui	Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA)	05/12/2018 (RI)	Important	Sans objet	oui
ENANTONE LP 30 mg (leuproréline) <i>Takeda</i>	oui	Traitement du cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre formulation à libération prolongée de l'agoniste de la GnRH. Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).	05/12/2018 (RI)	Important	Sans objet	oui
GONAPEPTYL 3,75 mg (triptoréline) <i>Ferring</i>	oui	Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique.	01/07/2015 (RI)	Important	Sans objet	oui
LEPTOPROL 5 mg (acétate de leuproréline) <i>Sandoz</i>	oui	Traitement à visée palliative chez les patients atteints de cancer de la prostate avancé hormonosensible. Traitement du cancer de la prostate localement avancé hormonosensible, en association pendant ou après la radiothérapie externe. Traitement du cancer de la prostate localisé hormonosensible chez les patients à risque intermédiaire ou à haut risque, en association à la radiothérapie externe.	05/02/2020 (EI)	Important	V (Absence)	oui
ZOLADEX 3,6 et 10,8 mg (acétate de goséréline) <i>AstraZeneca</i>	oui	Traitement du cancer de la prostate métastasé. Un effet favorable du médicament est d'autant plus net et plus fréquent que le patient n'a pas reçu antérieurement de traitement hormonal. Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3 -T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
ZOLADEX 10,8 mg (acétate de goséréline)	oui	Traitement du cancer de la prostate métastasé.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui

<i>AstraZeneca</i>		Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3 -T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).				
Antagonistes de la GnRH						
FIRMAGON 80 et 120 mg (dégarélix) <i>Ferring S.A.S.</i>	non	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant.	17/02/2021	Important	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

5.1.2 Fibromes utérins

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
DECAPEPTYL LP 3 mg (triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i>	oui	Traitement préopératoire des fibromes utérins : - associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl), - dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale. La durée du traitement est limitée à 3 mois.	25/07/2018 (EI)	Important	ASMR V	oui
GONAPEPTYL 3,75 mg (triptoréline) S.C. ou I.M <i>Laboratoire FERRING</i>	oui	Réduction préopératoire de la taille du fibrome pour diminuer les hémorragies et la douleur en cas de fibromes utérins symptomatiques.	01/07/2015 (RI)	Important	Sans objet	oui
ENANTONE LP 3,75 mg (leuproréline) <i>Takeda</i>	oui	Traitement préopératoire des fibromes utérins : - associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dL), - dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale.	05/12/2018 (RI)	Important	Sans objet	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

5.1.3 Endométriose

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
DECAPEPTYL LP 3 et 11,25 mg (triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i>	oui	Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV) La durée du traitement est limitée à 6 mois (voir rubrique 4.8). Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par la triptoréline ou par un autre analogue de la GnRH.	25/07/2018 (EI)	Important	ASMR V	oui
ENANTONE LP 3,75 et 11,25 mg (leuproréline) <i>Takeda</i>	oui	Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV). L'expérience clinique relative au traitement de l'endométriose est limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus.	05/12/2018 (RI)	Important	Sans objet	oui

5.1.4 Cancer du sein

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
DECAPEPTYL LP 3 mg (triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i>	oui	Traitement adjuvant, en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez des femmes à haut risque de récurrence, confirmées comme non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie.	25/07/2018 (EI)	Important	ASMR V	oui
ENANTONE LP 3,75 mg (leuproréline) <i>Takeda</i>	oui	Traitement du cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme pré-ménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire.	05/12/2018 (RI)	Important	Sans objet	oui
ZOLADEX 3,6 et 10,8 mg (acétate de goséréline) <i>AstraZeneca</i>	oui	Traitement du cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme préménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui

5.1.5 Protection ovarienne

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux dans cette indication.

5.1.6 Puberté précoce centrale

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
DECAPEPTYL LP 3 et 11,25 mg (triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i>	oui	Traitement de la puberté précoce centrale (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).	25/07/2018 (EI)	Important	ASMR V	oui
DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i>	oui	Traitement de la puberté précoce centrale (PPC) chez les enfants de 2 ans et plus avec un début de PPC avant 8 ans chez les filles et 10 ans chez les garçons.	25/07/2018 (EI)	Important	V (Absence)	oui
ENANTONE LP 3,75 et 11,25 mg (leuproréline) <i>Takeda</i>	oui	Traitement de la puberté précoce centrale (avant 9 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).	05/12/2018 (RI)	Important	Sans objet	oui
GONAPEPTYL 3,75 mg (triptoréline) <i>Ferring</i>	oui	Traitement de la puberté précoce centrale avérée (avant 9 ans pour les filles, avant 10 ans pour les garçons)	01/07/2015 (RI)	Important	Sans objet	oui

05.2 Comparateurs non médicamenteux

5.2.1 Cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé

La castration chirurgicale dans le cadre du cancer de la prostate.

5.2.2 Protection ovarienne

Des traitements chirurgicaux visant à préserver la fertilité féminine chez les femmes pré-ménopausées avant radiothérapie pelvienne à risque élevé d'insuffisance ovarienne prématurée.

5.2.3 Autres indications

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents médicamenteux de ZEULIDE (acétate de leuproréline) sont les médicaments cités dans les tableaux ci-dessus.

Par ailleurs, les mesures non médicamenteuses constituent également un comparateur cliniquement pertinent de ZEULIDE (acétate de leuproréline) dans le cadre du cancer de la prostate et la préservation ovarienne.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux États-Unis

Le libellé d'AMM aux États-Unis de ZEULIDE 22,5 mg est le suivant :

“LUTRATE DEPOT 22.5 mg for 3-month administration (leuprolide acetate) is indicated for palliative treatment of advanced prostate cancer.”

► Prise en charge dans l'Union européenne

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non : préciser s'il s'agit d'un refus de prise en charge (en résumant l'argumentaire) ou si c'est en raison d'une absence de demande de prise en charge	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Restreinte : cancer de la prostate uniquement
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM (pas d'indication chez la femme ou dans les pubertés précoces)
Pays-Bas	Non (Absence de demande de prise en charge)	Sans objet

Belgique	Non (Absence de demande de prise en charge)	Sans objet
Espagne	Oui	Celle de l'AM
Italie	Oui	Restreinte : cancer de la prostate uniquement

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription des spécialités ZEULIDE (acétate de leuproréline) repose sur :

- deux études de phase III, de méthodologie similaire, multicentriques, ouvertes, non contrôlées dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité de la leuproréline chez des patients atteints du cancer de la prostate :
 - o l'étude CRO-04-62²⁹ avec le dosage à 3,75 mg,
 - o l'étude GP/C/05/PRO³⁰ avec le dosage à 22,5 mg ;
- une revue non publiée, réalisée par le laboratoire, comparant l'efficacité de la nouvelle formulation de leuproréline aux spécialités à base de la même molécule chez des patients atteints d'un cancer de la prostate.

Il s'agit d'une revue des études cliniques pivotales publiées sur les spécialités à base de leuproréline à savoir ENANTONE (leuproréline), ELIGARD (leuproréline) et LEPTOPROL (leuproréline).

Aucune démarche statistique n'a été prévue et cette analyse n'a pas fait l'objet d'un rapport. Ainsi, les résultats sont uniquement descriptifs. Au vu de son faible niveau de preuve de cette mise en perspective, ces données ne sont pas décrites.

Le laboratoire n'a pas soumis d'études cliniques dans les autres indications de l'AMM.

D'après le rapport d'évaluation clinique³¹, en plus des données soumises par le laboratoire, l'AMM de ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg a reposé en particulier sur une étude de phase I de pharmacocinétique évaluant la nouvelle formulation dosée à 3,75 mg par rapport à ENANTONE 3,75 mg (leuproréline) chez des patients volontaires sains hommes. ces données, elles ne seront pas décrites dans cet avis.

07.1 Efficacité

7.1.1 Cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé : études CRO-04-62 et GP/C/05/PRO

7.1.1.1 Méthode

Référence	CRO-04-62	GP/C/05/PRO
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT00128531	N° d'enregistrement : NCT01415960
Objectif principal de l'étude	Démontrer la sécurité et l'efficacité de ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg chez les patients atteints du cancer de la prostate	Démontrer la sécurité et l'efficacité de ZEULIDE (acétate de leuproréline) 22,5 mg chez les patients atteints du cancer de la prostate

²⁹ M Marberger et al. Effectiveness, Pharmacokinetics, and Safety of a New Sustained-Release Leuprolide Acetate 3.75-mg Depot Formulation for Testosterone Suppression in Patients With Prostate Cancer: A Phase III, Open-Label, International Multicenter Study. *Clinical Therapeutics*. 2010 ;32,4.

³⁰ Neal D. Shore et al. A New Sustained-Release, 3-Month Leuprolide Acetate Formulation Achieves and Maintains Castrate Concentrations of Testosterone in Patients With Prostate Cancer. *Clin Ther*. 2019. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.01.004

³¹ Final Variation Assessment Report_Type II group of variations_ES/H/0405/II/002_16 octobre 2020

Type de l'étude	Etude de phase III d'efficacité et de sécurité, multicentrique, ouverte, non contrôlée	
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : 17/01/2006 – 02/10/2007 Etude conduite dans 24 centres dans 9 pays aux Etats-Unis et en Europe (pas de centre en France)	Dates de recrutement : 11/10/2011 – 16/05/2013 Etude conduite dans 25 centres dans 1 pays (Etats-Unis) (pas de centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Hommes âgés de plus de 18 ans, - Cancer de la prostate confirmé par une histologie, - Espérance de vie d'au moins 1 an, - Indice fonctionnel de l'ECOG³² de 0, 1 ou 2. 	
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Présence de métastases cérébrales - Présence de compression de la moelle épinière - Présence d'une obstruction sévère des voies urinaires avec menace de rétention urinaire - Présence d'insuffisance rénale ou hépatique - Antécédents de traitement systémique ou d'hormonothérapie pour traiter le cancer de la prostate, de chirurgie de la prostate ou d'orchidectomie. 	
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	<ul style="list-style-type: none"> - Retrait volontaire du patient - Développement d'un effet indésirable considéré comme incompatible avec la poursuite de l'étude selon l'investigateur 	
Schéma de l'étude	Leuprolide 3,75 mg administré par injection intramusculaire une fois par mois pendant 6 mois.	Leuprolide 22,5 mg administré par injection intramusculaire 2 doses à 3 mois pendant 6 mois.
Traitements étudiés	acétate de leuproréline « depot » 3,75 mg	acétate de leuproréline « depot » 22,5 mg
Critère de jugement principal	Proportion de patients ayant réussi à obtenir une castration (définie par des taux de testostérone $\leq 0,5$ ng/mL³³) les jours J 28 et 168 (maintien).	
Taille de l'échantillon	Environ 160 patients ont été prévus afin d'obtenir au moins 136 patients évaluable (en considérant un taux d'abandon de 15 %).	Environ 160 patients devaient être inclus dans cette étude afin que 144 patients la terminent (en supposant un taux d'abandon de 10 %).
Méthode d'analyse des résultats	<p>Les données documentées dans cet essai et les paramètres cliniques mesurés ont été décrits à l'aide de statistiques descriptives classiques pour les variables quantitatives et à l'aide des fréquences pour les variables qualitatives. L'analyse principale d'efficacité a été réalisée chez la population ITT évaluable.</p> <p>Un test avec un niveau de significativité de 5 % et un intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % a été réalisé pour la variable principale</p> <p><u>Analyse des critères secondaires :</u> Aucune méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests n'a été utilisée. Les résultats sur ces critères sont donc purement exploratoires et ne sont pas détaillés dans cet avis.</p>	

7.1.1.2 Résultats de l'étude CRO-04-62 (3,75 mg)

Au total, 160 patients ont été inclus dans l'étude. A l'inclusion, l'âge moyen était de 71,6 ans (de 48 à 90 ans). Parmi ces patients, 87,5% des patients étaient caucasiens, 10% étaient d'Afrique subsaharienne et 1,9% étaient hispaniques. Concernant l'indice de performance OMS/ECOG au moment du dépistage, 83,8% des patients avaient un score de 0 et 16,3% un score de 2.

Le grade histopathologique (G) de la tumeur était le suivant : 9,4 % des patients classés G1 (Gleason 2-4), 33,1 % G2 (Gleason 5-6) et 53,8 % G3-4 (Gleason 7-10). Sur les 157 patients, 62 (40%)

³² L'indice de performance de l'OMS ou ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status) est un score allant de 0 à 5 dans les évaluations onco gériatrique qui informe sur le niveau d'état général d'une personne.

³³ 0,5 ng/ml= 50 ng/dl= 1,735 nmol/l

présentaient une maladie avancée ou localement avancée définie comme T3 ou T4 et/ou N+ et/ou M+ et 95 (60%) patients présentaient une maladie à un stade précoce.

La proportion de patients ayant atteint des niveaux de castration de testostérone à J28 et maintenu à J168 a été de 96,85% (152/157 patients ; IC95%, 92,7%-99,0%).

A noter qu'après la première injection les taux moyens de testostérone ont augmenté par rapport aux taux de départ (4,119 ±1,341 ng/mL), et ont atteint des pics (Cmax) de 6,598 ±2,249 ng/mL à J3. Après cette augmentation, les taux de testostérone ont chuté. A J21, 78,7 % des patients ont atteint la castration médicale (définie par un taux de testostérone inférieur à 0,5 ng/mL). A J28, 96,8 % des patients ont atteint des taux correspondant à la castration et 73,1 % ont atteint des taux ≤ 0,2 ng/mL.

7.1.1.3 Résultats de l'étude GP/C/05/PRO (22,5 mg)

Au total, 163 patients ont été inclus dans l'étude, et 157 patients ont reçu deux injections d'acétate de leuprolide à effet retard de 22,5 mg à 3 mois d'intervalle. Six patients n'ont pas reçu les deux doses du médicament à l'étude car ils ont interrompu l'étude avant la deuxième administration.

A l'inclusion, l'âge moyen était de 71 ans (de 47 à 91 ans). Parmi ces patients, 62,7% des patients étaient caucasiens. La classification de stade T la plus fréquemment enregistrée était T1c chez 59 patients (36,6%). De plus, la majorité des patients étaient classés N0 (91,3 %) et M0 (88,2 %), indiquant que la tumeur ne s'était propagée à aucun ganglion lymphatique et qu'aucune métastase à distance n'était présente. Ainsi, la grande majorité des patients inclus dans l'étude étaient des patients atteints d'une maladie localisée (T1-2, N0, M0).

La proportion de patients ayant atteint des niveaux de castration de testostérone à J28 et maintenu à J168 a été de 98,1% (158/161 patients ; IC95%, 92,5%-98,7%).

7.1.2 Données sur les autres indications issues du RCP (dosage à 3,75 mg)

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique dans ces indications.

Le RCP mentionne les éléments suivants :

« Concernant les femmes

Préservation de la fonction ovarienne : Dans six études observationnelles, l'administration mensuelle de leuproréline pendant une chimiothérapie s'est révélée avoir un effet protecteur (évalué par des mesures cliniques et les symptômes d'une insuffisance ovarienne précoce) sur la fonction ovarienne ultérieure.

Dans une étude prospective, randomisée et contrôlée, menée auprès de jeunes femmes préménopausées présentant un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif aux RH, sous chimiothérapie, un traitement mensuel par leuproréline, a réduit le risque de développer une insuffisance ovarienne prématurée.

Population pédiatrique

Il se produit un freinage réversible de la libération des gonadotrophines hypophysaires, suivi d'une diminution des taux d'œstradiol (E2) ou de la testostérone qui atteignent des valeurs concordant avec la phase pré-pubère.

La stimulation gonadique initiale (flambée) peut provoquer des saignements vaginaux chez les fillettes qui ont déjà eu leurs premières règles à l'instauration du traitement. Une hémorragie de privation peut survenir au début du traitement. Les saignements cessent normalement en poursuivant le traitement. Les effets thérapeutiques suivants peuvent être démontrés :

- Freinage des taux des gonadotrophines basales et stimulées jusqu'à des taux pré-pubères
- Freinage des taux d'hormones sexuelles prématurément élevés jusqu'à des taux pré-pubères et l'arrêt des menstruations prématurées ;
- Arrêt/involution du développement pubère somatique (stades de Tanner)
- Amélioration/normalisation du rapport âge chronologique/âge osseux ;
- Prévention de l'accélération progressive de l'âge osseux ;

- Réduction de la vitesse de croissance et normalisation de celle-ci ;
- Augmentation de la taille définitive.

Le traitement entraîne la suppression de l'axe hypothalamus-hypophyse-gonades prématurément activé de manière pathologique en fonction de l'âge pré-pubère.

Dans une étude clinique à long terme menée auprès d'enfants recevant de la leuproréline à des doses allant jusqu'à 15 mg par mois pendant > 4 ans, une reprise des signes de la puberté a été observée après l'arrêt du traitement. Le suivi de 20 fillettes jusqu'à l'âge adulte a démontré que 80% d'entre elles avaient des cycles menstruels normaux et que 7 d'entre elles ont eu 12 grossesses. Parmi ces 7 femmes, 4 ont eu des grossesses multiples ».

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études soumises par le laboratoire dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude CRO-04-62

Au total, 160 patients ont été inclus dans l'étude avec un suivi de 24 semaines. Les événements indésirables les plus fréquemment observés étaient des bouffées de chaleur (rapportées chez 45 % du total des patients), la fatigue (6,3 % (10/160)), l'asthénie (1,3 % (2/160)), l'hyperhidrose (3,8 % (6/160)), les sueurs nocturnes (3,1 % (5/160)) et des maux de tête (3,1% (5/160)). Des sueurs froides, des troubles de l'érection, des maux de tête, un gonflement des seins, une sensibilité mammaire, une défaillance de l'éjaculation, une faiblesse et des troubles du sommeil ont été ressentis par 0,6 à 1,3 % des patients.

Au total, 35 réactions indésirables locales au site d'injection ont été rapportées au cours de l'étude. L'effet indésirable local le plus fréquent était la douleur au site d'injection, qui a été ressentie par 8,1 % de l'ensemble des patients. Les EI rapportés ont été les suivants : irritation au site d'injection 4,4%, une gêne 1,9% ; des ecchymoses 1,3% ; et érythème 1,3%.

Il y a eu un décès au cours de l'étude non lié au traitement à l'étude.

Dans cette étude clinique, 26 événements indésirables graves ont été rapportés chez 20 patients (12,5 % du total des patients) dont 2 étaient liés au traitement chez un même patient atteint d'une métastase osseuse (fièvre et maux de dos).

7.3.1.2 GP/C/05/PRO

Au total, 163 patients ont été inclus dans l'étude avec un suivi de 24 semaines. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les bouffées de chaleur (77,3% (126/163)), la fatigue (9,8% (16/163)), la douleur au site d'injection (9,2 % (15/163)) et l'asthénie (4,3 % (7/163)).

Au total, 14 événements indésirables graves ont été rapportés chez 12 patients (7,4 %) ; le plus fréquent a été la syncope (1,8% (3/163)).

Aucun décès lié au traitement n'est survenu au cours de l'étude.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR (version 08 en date du 23 novembre 2017) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions d'hypersensibilité - Phénomène d'exacerbation - Atrophie testiculaire et gynécomastie - Dépression sévère - Perte de densité osseuse / ostéoporose - Dysfonction hépatique et ictère avec élévation du taux des enzymes hépatiques ; - Syndrome métabolique et diabète, modifications de la tolérance au glucose - Convulsion/épilepsie - Apoplexie hypophysaire - Dysfonction sexuelle, baisse de la libido et impuissance ; - Allongement de l'intervalle QT - Pneumopathie / pneumopathie interstitielle - Erreurs médicamenteuses - Erreurs médicamenteuses entraînant un manque d'efficacité
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Affection cardiovasculaire - Utilisation potentielle hors indication de l'AMM - Hémorragie - Hypertension
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique - Utilisation chez les enfants

Le PGR ne prévoit pas de mesure additionnelle de minimisation des risques par rapport aux activités de pharmacovigilance de routine.

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance du PSUR de couvrant la période du 11 novembre 2019 au 10 mai 2020.

Aucun signal n'a été détecté pendant la période couverte par ce PSUR.

7.3.4 Données issues du RCP

D'après la rubrique du RCP « 4.8. Effets indésirables » :

« Les effets indésirables observés avec ZEULIDE 3,75 mg sont principalement dus à son action pharmacologique spécifique, c.-à-d. les augmentations et les diminutions des taux de certaines hormones.

Concernant les hommes

Sauf indication contraire, le profil de sécurité suivant de ZEULIDE 3,75 mg est basé sur les résultats d'un essai clinique de phase III dans lequel des patients atteints d'un cancer de la prostate ont été traités avec six doses intramusculaires de ZEULIDE 3,75 mg, une fois par mois, et suivis pendant une période de 26 semaines. La plupart des effets indésirables rapportés liés au traitement étaient ceux généralement associés aux traitements de suppression de la testostérone. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés liés à ZEULIDE 3,75 mg incluent des bouffées de chaleur, une douleur au point d'injection, une irritation au point d'injection, des sueurs nocturnes et des céphalées.

Les effets indésirables suivants, rapportés lors d'études cliniques fréquents : $\geq 1/100$ à $< 1/10$ sont : augmentation de l'appétit, céphalée, sueurs [...].

En termes de gravité, 98 % de l'ensemble des effets indésirables liés au traitement étaient légers ou modérés. Quatre-vingt-neuf pour cent (89 %) des bouffées de chaleur rapportées étaient légères et neuf pour cent (9 %) étaient modérées. Deux cas de bouffées de chaleur (0,2 %) rapportées étaient graves. Un total de 35 effets indésirables locaux au point d'injection ont été signalés chez 29

patients (18,1 %) au cours de l'étude. Les effets indésirables locaux suite à l'administration de ZEULIDE 3,75 mg sont ceux généralement rapportés avec d'autres médicaments similaires administrés par injection intramusculaire. Les douleurs, irritations, gênes, contusions et érythèmes au point d'injection sont les effets indésirables qui ont été rapportés le plus fréquemment. Des effets peu fréquents étaient une réaction au point d'injection, un gonflement, une lésion et une hémorragie

Concernant les femmes

Des cas de thromboembolie veineuse et artérielle grave ont été rapportés, dont des cas de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'accident ischémique transitoire. Bien qu'une relation temporelle ait été avancée dans certains cas, la plupart de ces événements étaient associés à des facteurs de risque ou à l'utilisation d'un médicament concomitant. On ignore s'il existe une relation de cause à effet entre l'utilisation d'un agoniste de la GnRH et ces événements. Les effets indésirables les plus fréquents que l'on observe avec la leuproréline sont associés à une hypo-œstrogénie. Les plus fréquents sont les bouffées de chaleur, les sautes d'humeur, y compris la dépression (occasionnellement sévère) et la sécheresse vaginale. Le taux d'œstrogène revient à normale lorsque le traitement est arrêté. Cet état d'hypo-œstrogénie induit une faible perte de la densité osseuse pendant le traitement, dont une partie peut ne pas être réversible (voir rubrique 4.4). Modifications de la densité minérale osseuse : au cours d'études cliniques contrôlées, des patientes atteintes d'endométriose (six mois de traitement) ou de fibromes utérins (trois de traitement) ont été traitées par leuprolide 3,75 mg à libération prolongée. Chez les patientes atteintes d'endométriose, la densité osseuse vertébrale, mesurée par absorptiométrie à rayon X à double énergie (DXA), avait diminué en moyenne de 3,9% à six mois par comparaison aux valeurs relevées avant le traitement. Chez ces patientes qui ont été examinées 6 ou 12 mois après l'arrêt du traitement, la densité minérale osseuse moyenne est revenue aux valeurs initiales dans une proportion de 2%. Lorsque le leuprolide 3,75 mg à libération prolongée a été administré pendant trois mois aux patientes atteintes de fibromes utérins, la densité minérale osseuse de l'os trabéculaire vertébral, évaluée par radiographie numérique quantitative (QDR), a révélé une réduction moyenne de 2,7% par rapport aux valeurs initiales. Six mois après l'arrêt du traitement, on a observé une tendance à la récupération.

[...]

Population pédiatrique

Dans la phase initiale du traitement, on observe une augmentation à court terme, semblable à une flambée, du taux d'hormones sexuelles, suivie d'un retour aux valeurs concordant avec la période pré-pubère. En raison de cet effet pharmacologique, des effets indésirables peuvent survenir en particulier au début du traitement. »

07.4 Résumé & discussion

Les spécialités ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 et 22,5 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée sont des nouvelles formulations à effet retard qui permettent la libération continue d'acétate de leuproréline pendant un mois pour le dosage à 3,75 mg ou trois pour le dosage à 22,5 mg. Leurs administrations se font uniquement par voie intramusculaire.

Il existe d'autres spécialités à base de leuproréline à formulation retardée inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Le laboratoire demande l'inscription de ces spécialités dans les mêmes indications que celles déjà inscrites.

La demande d'inscription par le laboratoire dans l'indication du cancer de la prostate repose principalement sur les données deux études de phase III, de méthodologie similaire, multicentriques, ouvertes, non contrôlées dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité de la leuproréline chez ces patients (l'étude CRO-04-62 avec le dosage à 3,75 mg et l'étude GP/C/05/PRO avec le dosage à 22,5 mg).

Le laboratoire n'a soumis aucune étude clinique dans les autres indications de l'AMM.

Les indications de ZEULIDE (acétate de leuproréline) sont fondées sur les données bibliographiques des autres analogues de la LH-RH.

► **Efficacité (dont qualité de vie)**

Traitement palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé

Au total, 160 et 163 patients ont été inclus respectivement dans les études CRO-04-62 et GP/C/05/PRO. Suite à l'administration de ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 et 22,5 mg, la proportion de patients ayant atteint des niveaux de castration de testostérone (critère de jugement principal et définie par des taux de testostérone $\leq 0,5$ ng/mL) à J28 était respectivement de 96,85% (152/157 patients ; IC95%, 92,7%-99,0%) et 98,1% (158/161 patients ; IC95%, 92,5%-98,7%).

Les indications concernant les femmes (dosage à 3,75 mg)

D'après le RCP, dans la préservation de la fonction ovarienne, l'administration mensuelle de leuproréline pendant une chimiothérapie s'est révélée avoir un effet protecteur dans six études observationnelles.

Dans le cancer du sein, dans une étude prospective, randomisée et contrôlée, menée auprès de jeunes femmes pré-ménopausées présentant un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif aux RH, sous chimiothérapie, un traitement mensuel par leuproréline, a réduit le risque de développer une insuffisance ovarienne prématurée.

Les indications concernant la population pédiatrique (dosage à 3,75 mg)

Le traitement entraîne la suppression de l'axe hypothalamus-hypophyse-gonades prématurément activé de manière pathologique en fonction de l'âge pré-pubère.

Dans une étude clinique à long terme menée auprès d'enfants recevant de la leuproréline à des doses allant jusqu'à 15 mg par mois pendant > 4 ans, le suivi de 20 fillettes jusqu'à l'âge adulte a démontré que 80% d'entre elles avaient des cycles menstruels normaux et que 7 d'entre elles ont eu 12 grossesses. Parmi ces 7 femmes, 4 ont eu des grossesses multiples ».

Compte-tenu de la méthodologie employée, ou l'absence d'études, aucun résultat de qualité de vie n'a pu être présenté dans le présent avis.

► **Tolérance**

Les EI les plus fréquemment retrouvés ont été similaires à ceux observés avec les autres spécialités à base de leuproréline, à savoir bouffées de chaleur, la fatigue ou les maux de tête qui correspondent principalement à l'action pharmacologique des agonistes de la gonadolibérine.

Aussi, une douleur liée à l'injection a été rapportée.

Les données de pharmacovigilance confirment le profil de risque déjà connu de ces médicaments sans nouveau signal particulier au cours des études réalisées.

► **Discussion**

L'efficacité de ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 et 22,5 mg s'appuie sur l'utilisation des autres analogues de la GnRH, ainsi que sur les résultats de deux études non comparatives dans le cancer de la prostate.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles limitées en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de ZEULIDE (acétate de leuproréline) sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie.

En conséquence, ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 et 22,5 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée apporte n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié dans le traitement palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé. De même, ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical dans les indications concernant les femmes et la population pédiatrique.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

8.1.1 Cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé

Les recommandations actuelles^{34,35,36} sur la prise en charge du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé (localement avancé ou métastatique) préconisent :

- Au stade localement avancé (T3-T4) : une hormonothérapie de déprivation androgénique par agoniste ou antagoniste³⁷ de la GnRH en association à la radiothérapie externe et en adjuvant pendant 2 à 3 ans (une utilisation en néoadjuvant peut également être envisagée pendant 4 à 6 mois).

A noter l'évolution récente de la stratégie thérapeutique avec notamment depuis 2019, l'intégration des antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2ème génération en association à un traitement de suppression androgénique (ADT) chez les patients avec un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration (nmCRPC) : apalutamide (ERLEADA)³⁸, enzalutamide (XTANDI)³⁹ ou darolutamide (NUBEQA)⁴⁰, chez les patients à haut risque (temps de doublement du PSA \leq 10 mois).

- Au stade métastatique :
 - o Chez les patients hormonosensibles (mHSPC), il convient d'utiliser l'ADT en association aux antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2ème génération [apalutamide (ERLEADA)] ou à l'acétate d'abiratéron (ZYTIGA)] en association avec la prednisone ou la prednisolone chez les patients à haut risque nouvellement diagnostiqué, ou encore au docétaxel chez les patients éligibles à la chimiothérapie et qui ne peuvent pas recevoir les traitements précédents. Une radiothérapie externe peut éventuellement être utilisée pour les tumeurs de faible volume.
 - o Chez les patients résistants à la castration chimique (mCRPC), il convient de maintenir la castration et de proposer une chimiothérapie (docétaxel, cabazitaxel chez les patients précédemment traités par docétaxel) ou une hormonothérapie de seconde génération : acétate d'abiratéron (ZYTIGA), enzalutamide (XTANDI). A noter que le radium 223 (XOFIGO) a une AMM uniquement en cas de métastases osseuses après deux lignes de traitements antérieurs.

Place de ZEULIDE (acétate de leuproréline) dans la stratégie thérapeutique :

ZEULIDE (acétate de leuproréline) est une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé comme les autres spécialités aux mêmes dosages déjà disponibles.

8.1.2 Fibromes utérins

La prise en charge des fibromes symptomatiques est majoritairement la chirurgie (hystérectomie ou myomectomie). Cependant, certaines femmes ne veulent pas de chirurgie invasive et souhaitent conserver leur utérus et leur fertilité. Dans ces cas, la prise en charge médicale préalable à l'intervention permet d'avoir des techniques chirurgicales moins invasives.

³⁴ Recommandations de l'ESMO 2020: Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/prostate-cancer>

³⁵ Recommandations de NCCN 2020 : NCCN guidelines prostate cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

³⁶ Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'afu pour le cancer de la prostate : cancer de prostate métastatique hormono-sensible—actualisation 2020. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandationsfrancaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-pour-le-cancer-1>

³⁷ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 17/02/2021 pour FIRMAGON.

³⁸ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 12/06/2019 pour ERLEADA.

³⁹ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 12/06/2019 pour XTANDI.

⁴⁰ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 23/09/2020 pour NUBEQA.

Aucun traitement médical des symptômes associés aux myomes actuellement validé n'est capable de faire disparaître les myomes. En cas de myome asymptomatique, il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical. En présence de myome symptomatique (douleur ou saignements), les traitements médicaux ont pour seul objectif de traiter les symptômes.

Il est à noter que quatre spécialités progestatives sont indiquées dans le traitement des hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : COLPRONE (médrogestone), LUTENYL (nomégestrol), LUTERAN (chlormadinone) et SURGESTONE (promégestone).

Le dispositif intra-utérin MIRENA 52 mg est indiqué dans les ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables). Les spécialités EXACYL et SPOTOF (acide tranexamique) sont indiquées dans les accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans les ménorragies et métrorragies secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus.

Outre ZEULIDE 3,75 mg (leuproréline), trois spécialités à base d'agonistes de la GnRH (GONAPEPTYL (triptoréline), DECAPEPTYL (triptoréline) et ENANTONE (leuproréline)) ont l'AMM dans le traitement pré-opératoire des myomes utérins pour en diminuer la taille et/ou les saignements associés.

Place de ZEULIDE (acétate de leuproréline) dans la stratégie thérapeutique :

ZEULIDE (acétate de leuproréline) est une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement pré-opératoire des fibromes utérins comme les autres spécialités au même dosage déjà disponibles.

Faute de données cliniques robustes dans cette sous population, ZEULIDE (acétate de leuproréline) n'a pas de place dans le traitement des fibromes utérins chez les femmes en péri-ménopause qui ne souhaitent pas d'intervention chirurgicale.

8.1.3 Endométriose

Les recommandations actuelles⁴¹ sur la prise en charge de l'endométriose douloureuse, les traitements hormonaux en première intention sont la contraception par œstroprogestatifs.

Les traitements hormonaux de deuxième intention sont la contraception microprogestative (désogestrel, étonogestrel, diénogest) ou les GnRHa en association à un œstrogène.

Il n'y a pas lieu de prescrire des GnRHa en postopératoire dans le seul but de prévenir la récurrence d'endométriose.

Place de ZEULIDE (acétate de leuproréline) dans la stratégie thérapeutique :

ZEULIDE (acétate de leuproréline) est une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement de l'endométriose comme les autres spécialités au même dosage déjà disponibles.

8.1.4 Traitement du cancer du sein

Au stade avancé (localement avancé ou métastatique), la prise en charge doit avoir pour objectif d'améliorer la qualité de vie et la survie globale¹⁹.

La stratégie thérapeutique dépend essentiellement des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux (RH) et/ou récepteurs à l'HER2)^{42,43,44}.

⁴¹ HAS (Haute Autorité de Santé) et CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français). Synthèse de la recommandation de bonne pratique. Prise en charge de l'endométriose. Démarche diagnostique et traitement médical. Décembre 2017.

⁴² HAS/INCa - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

⁴³ Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). Ann of Oncol 2020

⁴⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer. Version 4.2020. May 2020

En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie. Le choix de l'hormonothérapie dépend du statut ménopausique et des hormonothérapies déjà reçues.

Chez les patientes en pré/périménopause, un agoniste de la LHRH (goséréline ou leucoproréline) doit être associé à ces hormonothérapies^{Erreur ! Signet non défini.,Erreur ! Signet non défini.}.

Place de ZEULIDE (acétate de leuproréline) dans la stratégie thérapeutique :

ZEULIDE (acétate de leuproréline) est une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé hormono-dépendant de la femme préménopausée comme les autres spécialités au même dosage déjà disponibles.

Faute de données cliniques robustes dans cette sous-population, ZEULIDE (acétate de leuproréline) n'a pas de place dans le traitement du cancer du sein à un stade précoce répondant à l'hormonothérapie chez les femmes pré- et péri-ménopausées à haut risque de récurrence.

8.1.5 Protection ovarienne

Il existe plusieurs techniques de préservation de la fertilité féminine. Les limites et le choix de la technique la plus adaptée dépendent de nombreux paramètres : conservation d'ovocytes, embryonnaire, du tissu ovarien.

Place de ZEULIDE (acétate de leuproréline) dans la stratégie thérapeutique :

Faute de données cliniques robustes dans cette indication, ZEULIDE (acétate de leuproréline) n'a pas de place dans la préservation de la fonction ovarienne chez les femmes préménopausées présentant une maladie néoplasique et recevant une chimiothérapie susceptible de provoquer une insuffisance ovarienne prématurée.

8.1.6 Traitement de la puberté précoce centrale

Dans les situations où une puberté précoce centrale évolutive est confirmée, le traitement des pubertés précoces centrales repose essentiellement sur l'utilisation des agonistes de la GnRH. Des formes retard, à injection mensuelles ou trimestrielles sont utilisées. La tolérance à court, moyen et long terme de ces traitements doit être surveillée.

Pour les formes lentement progressives de pubertés précoces, un traitement par les agonistes de la GnRH n'est pas indiqué puisque l'évolution se fait soit vers la régression totale des signes pubertaires pour les plus jeunes, soit vers une évolution lentement progressive de la puberté.

Plusieurs analogues de la GnRH sont actuellement disponibles : la leuproréline et la triptoréline en traitement mensuel (ENANTONE LP 3,75 mg en SC ou IM, GONAPEPTYL LP 3,25 mg en SC ou IM, DECAPEPTYL LP 3 mg en IM) ainsi qu'en traitement trimestriel (ENANTONE LP 11,25 mg en SC ou IM, DECAPEPTYL LP 11,25 mg IM).

Place de ZEULIDE (acétate de leuproréline) dans la stratégie thérapeutique :

ZEULIDE (acétate de leuproréline) est une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement de la puberté précoce centrale comme les autres spécialités au même dosage déjà disponibles.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé

- ▶ Le cancer de la prostate est une affection qui engage le pronostic vital.
- ▶ Les spécialités ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 et 22,5 mg sont des médicaments à visée curative.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses (les autres analogues de la GnRH).
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de 1^{ère} intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de la prévalence de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié avec
 - une absence d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité,
 - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

Les spécialités ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 et 22,5 mg ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg et 22 mg est important dans le traitement palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et aux posologies de leurs AMM.

9.1.2 Fibromes utérins

- ▶ Les myomes utérins sont une pathologie fréquente, responsable de ménorragie, de douleurs pelviennes.
 - ▶ ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg est un médicament à visée symptomatique.
 - ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen dans le traitement du léiomyome utérin (fibrome utérin) avant une chirurgie.
- En l'absence de données cliniques robustes en tant qu'alternative définitive aux symptômes chez les femmes en périménopause ne souhaitant pas de chirurgie, le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses (les autres analogues de la GnRH).
 - ▶ ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg sont des traitements de recours.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie avec un retentissement quotidien et des conséquences à long terme,
- de la prévalence de la maladie,

- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié avec
 - o une absence d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité,
 - o l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - o l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg est :

- **important uniquement dans le traitement du léiomyome utérin (fibrome utérin) avant une chirurgie.**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM notamment chez les femmes en périménopause qui ne souhaitent pas d'intervention chirurgicale.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement du léiomyome utérin (fibrome utérin) avant une chirurgie et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du léiomyome utérin (fibrome utérin) dans les autres situations de l'AMM notamment chez les femmes en périménopause qui ne souhaitent pas d'intervention chirurgicale et aux posologies de l'AMM.

9.1.3 Endométriose

- ▶ L'endométriose peut entraîner un handicap ou une dégradation de la qualité de vie.
- ▶ ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg est un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (les autres analogues de la GnRH).
- ▶ ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg est un traitement de 1^{ère} intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie avec un retentissement quotidien et des conséquences à long terme,
- de la prévalence de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié avec
 - o une absence d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité,
 - o l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - o l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg est important dans le traitement de l'endométriose, en tant que traitement unique ou en tant que complément à une chirurgie.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'endométriose, en tant que traitement unique ou en tant que complément à une chirurgie et aux posologies de l'AMM.

9.1.4 Traitement du cancer du sein

- ▶ Cette affection engage le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les femmes pré-ménopausées souffrant d'un cancer du sein à un stade avancé. En l'absence de données cliniques robustes en tant que traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce répondant à l'hormonothérapie chez les femmes pré- et péri-ménopausées à haut risque de récurrence, le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg est un traitement 1^{ère} intention chez les femmes pré-ménopausées souffrant d'un cancer du sein à un stade avancé.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de la prévalence de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié avec
 - une absence d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité,
 - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg est :

- **important uniquement dans le traitement des femmes pré-ménopausées souffrant d'un cancer du sein à un stade avancé se prêtant à une manipulation hormonale.**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM c'est-à-dire en tant que traitement adjuvant, en association au tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein à un stade précoce répondant à l'hormonothérapie chez les femmes pré- et péri-ménopausées à haut risque de récurrence (âge jeune, tumeur de haut grade, envahissement ganglionnaire).**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des femmes pré-ménopausées souffrant d'un cancer du sein à un stade avancé se prêtant à une manipulation hormonale et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en tant que traitement adjuvant, en association au tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein à un stade précoce répondant à l'hormonothérapie chez les femmes pré- et péri-ménopausées à haut risque de récurrence (âge jeune, tumeur de haut grade, envahissement ganglionnaire) et aux posologies de l'AMM.

9.1.5 Protection ovarienne

- ▶ Cette affection peut entraîner un handicap ou une dégradation de la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements à visée préventive.
- ▶ En l'absence de données cliniques robustes, le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ▶ Il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses.
- ▶ ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie avec un retentissement quotidien et des conséquences à long terme,
- de la prévalence de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié avec :
 - o une absence d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité,
 - o l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - o l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg est insuffisant dans la préservation de la fonction ovarienne chez les femmes pré-ménopausées présentant une maladie néoplasique et recevant une chimiothérapie susceptible de provoquer une insuffisance ovarienne prématurée pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la préservation de la fonction ovarienne chez les femmes pré-ménopausées présentant une maladie néoplasique et recevant une chimiothérapie susceptible de provoquer une insuffisance ovarienne prématurée et aux posologies de l'AMM.

9.1.6 Traitement de la puberté précoce centrale

- ▶ Cette affection peut entraîner un handicap ou une dégradation de la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements à visée préventive.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg est un traitement 1^{ère} intention

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie avec un retentissement quotidien et des conséquences à long terme,
- de la prévalence de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié avec :
 - o une absence d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité,
 - o de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - o de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 mg est important dans le traitement des enfants présentant un diagnostic de puberté précoce centrale (PPC).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des enfants présentant un diagnostic de puberté précoce centrale (PPC) et aux posologies de leurs AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65%

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités ZEULIDE (acétate de leuproréline) 3,75 et 22,5 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de leuproréline aux mêmes dosages.

09.3 Population cible

9.3.1 Cancer prostate

La population cible de ZEULIDE (acétate de leuproréline) dans cette indication correspond aux patients atteints d'un cancer de la prostate hormonodépendant localisé à risque intermédiaire (T2b) et à haut risque (T2b-T3a) et localement avancé (T3b et T4).

Les dernières données disponibles indiquent une incidence de 50 400 nouveaux cas de cancer de la prostate en 2018⁴⁵. De plus, selon les données de l'étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate, la part des stades au diagnostic est estimée à : 84% pour les stades localisés (n=42 336) ; 3% pour les stades localement avancés (n=1512) ; 10% pour les stades métastatiques (n=5 040).

Enfin, parmi les patients au stade localisé :

- 34,5%⁴⁶ sont diagnostiqués au stade localisé à risque intermédiaire (stades T2b) soit 14 606 patients. On estime qu'environ 1/3 de ces patients (patients à risque intermédiaire défavorables) relèveraient d'une association radiothérapie + hormonothérapie de courte durée (6 mois), les autres patients relevant plutôt soit d'une chirurgie, soit d'une radiothérapie seule (sans hormonothérapie associée). Ainsi, on estime qu'environ 4 869 patients diagnostiqués au stade localisé à risque intermédiaire seraient traités par hormonothérapie de courte durée (6 mois).
- Et 15%⁴⁷ sont diagnostiqués au stade localisé à haut risque (stades T2c-T3a) soit 6 350 patients.

Au total, la population cible de ZEULIDE (acétate de leuproréline) est donc de :

- 1512 patients pour les stades localement avancés du cancer de la prostate.
- 4 869 pour les stades localisés à risque intermédiaire du cancer de la prostate, traités par hormonothérapie.
- 6 350 pour les stades localisés à haut risque du cancer de la prostate.

Sur ces bases, la population cible de ZEULIDE (acétate de leuproréline) dans le traitement palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé est estimée à environ 12 731 patients par an.

9.3.2 Fibromes utérins

La population cible de ZEULIDE (acétate de leuproréline) comprend les femmes ayant un ou des fibromes utérins responsables de symptômes modérés à sévères et devant subir une intervention chirurgicale pour ce ou ces fibromes.

D'après les données du PMSI pour l'année 2014, 30 681 femmes ont été hospitalisées et opérées pour un fibrome utérin.

⁴⁵ Source : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>

⁴⁶ Léon P. et al. Prévalence et diversité de la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate. Sciencedirect 2017; Volume 27.

⁴⁷ Rozet F, Hennequin C, Fromont G, Mongiat-Artus P et al. Cancer de la prostate à haut risque de progression. Progrès en urologie. 2011;21,901-908.

La population cible de ZEULIDE (acétate de leuproréline) dans le traitement du léiomyome utérin avant une chirurgie chez la femme adulte en âge de procréer serait donc environ de 30 681 patientes⁴⁸.

9.3.3 Endométriose

La prévalence de l'endométriose chez les femmes serait de 10 %.

Toutes les femmes atteintes d'endométriose ne relèvent pas d'un traitement par analogue de la GnRH et le nombre de femmes concernées est difficile à estimer, du fait du manque de données épidémiologiques dans ce domaine.

En l'absence d'étude épidémiologique française, les seules données chiffrées disponibles permettant d'évaluer la population cible sont celles du Dorema (IMS DOREMA, données au cumul mobile 12 mois de février 2004). Ces données permettent d'estimer le nombre de diagnostics d'endométriose tous stades confondus traités médicalement à 52 000 par an (maladie N80, code et libellé des diagnostics correspondant à la 10ème révision de la classification internationale des maladies de l'OMS). Au sein de la classe des agonistes de la GnRH, d'après IMS-DOREMA, 13 000 prescriptions par an, sur un total de 171 000, sont relatives à un diagnostic d'endométriose, soit 7,6 % du total des prescriptions d'agonistes de la GnRH.

Avec l'hypothèse qu'une prescription correspond à une patiente, le nombre de femmes traitées pour endométriose par un analogue de la GnRH serait approximativement de 13 000.⁴⁹

9.3.4 Traitement des femmes pré-ménopausées souffrant d'un cancer du sein à un stade avancé se prêtant à une manipulation hormonale

La population cible de ZEULIDE 3,75 mg (acétate de leuproréline) correspondant aux femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé.

Cette population cible a été estimée à partir des données suivantes⁵⁰ :

- en l'absence de données fiables sur la prévalence du cancer du sein, l'estimation de la population cible est basée sur l'incidence. En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a été estimé à 58 459 d'après une projection,
- entre 60 et 70% des tumeurs du sein sont RH+/HER2-⁵¹, soit entre 35 100 et 41 000 patientes en 2018,
- le nombre de cas survenant chez les femmes non ménopausées peut être estimé par le nombre de cas survenant chez les femmes de moins de 50 ans (20%), soit entre 7 020 et 8 200 et patientes en 2018,
- faute de données spécifiques chez les femmes non ménopausées sur le pourcentage de diagnostics au stade métastatique d'emblée ou localisé, celui-ci est approché par les données disponibles chez les femmes ménopausées.

La population cible chez les femmes non ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme est estimée à environ :

- 210 à 500 patientes éligibles à une hormonothérapie au stade métastatique d'emblée,
- 500 à 630 patientes éligibles à une hormonothérapie de 1ère ligne au stade métastatique à la suite d'une rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie adjuvante.

⁴⁸ HAS. Avis Esmya. Novembre 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15228_ESMYA_PIC_EI_Avis3_CT15228.pdf

⁴⁹ HAS. Avis Enantone. Juin 2004. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031592.pdf>

⁵⁰ HAS. Avis de la Commission de la transparence sur KISQALI (ribocicib). 22 juillet 2020

⁵¹ Sotiriou C et al. Gene-expression signatures in breast cancer. N Engl J Med 2009; 360: 790-800

Au total, entre 710 et 1130 femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, seraient éligibles à un agoniste de la LH-RH.

9.3.5 Puberté précoce centrale

La population cible de ZEULIDE (acétate de leuproréline) correspond aux enfants de 2 ans et plus atteints de puberté précoce centrale (PPC) avec un début de PPC avant 8 ans chez les filles et 9 ans chez les garçons.

La PPC est une maladie rare, estimée 10 fois plus fréquente chez la fille que chez le garçon. En l'absence de données épidémiologiques disponibles, la prévalence des enfants atteints de PPC a été approchée à partir des données de remboursement issues du DCIR par le nombre de patients âgés de 0 à 14 ans ayant reçu au moins un traitement par analogue de la GnRH. Ce nombre a été de 1 760 pour l'année 2016.

Selon les données de Santé Publique France publiées en mai 2017, l'incidence annuelle de la PPC modélisée et moyennée sur trois années (2011 à 2013) serait de 2,68/10 000 pour les filles âgées de 0 à 9 ans et de 0,24/10 000 pour les garçons âgés de 0 à 10 ans. Selon les données démographiques de l'INSEE au 1er janvier 2018⁵², l'incidence est estimée à un maximum de 720 enfants par an.

Au total, la population cible de ZEULIDE (leuproréline) est estimée à environ 1 760 enfants pour le traitement de la puberté précoce centrale.

⁵² INSEE. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2018, France. Bilan démographique 2017. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 13/09/2021 Date d'examen et d'adoption : 05/01/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>ZEULIDE 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée</u> 1 flacon(s) en verre - 1 seringue(s) préremplie(s) en verre de 2 ml- avec adaptateur en polycarbonate polyéthylène haute densité (PEHD) avec aiguille(s) (CIP : 34009 301 662 4 6) <u>ZEULIDE 22,5 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée</u> 1 flacon(s) en verre - 1 seringue(s) préremplie(s) en verre de 2 ml- avec adaptateur en polycarbonate polyéthylène haute densité (PEHD) avec aiguille(s) (CIP : 34009 301 662 5 3)
Demandeur	Laboratoires Besins International
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 21/11/2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	L02AE02

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Revue des études cliniques pivotales publiées sur les spécialités à base de leuproréline à savoir ENANTONE (leuproréline), ELIGARD (leuproréline) et LEPTOPROL (leuproréline) chez des patients atteints d'un cancer de la prostate

Aucune démarche statistique n'a été prévue et cette analyse n'a pas fait l'objet d'un rapport. Ainsi, les résultats sont uniquement descriptifs.

Tableau 1 - Description des essais pivots portant sur Leuprolide Depot

ESSAI	LUTRATE	ENANTONE		ELIGARD	LEPTOPROL	
Médicament à l'étude	Lutrate Depot 22,5 mg	Lupron Depot 22,5 mg	Enantone Depot 11,25 mg	Eligard Depot 22,5 mg	Leptoprol Depot 5 mg	Enantone Depot 11,25 mg
Code de l'étude	GP/C/05/PRO ⁵³ , 54	M91-583 M91-653 ⁵⁵ , 56	EC002 ⁵⁷	AGL 9909 ⁵⁸ , 59	2001-33-IMP-8 (HEX-2) 60 61	
Objectifs de l'étude	Efficacité et tolérance d'une nouvelle formulation dépôt d'acétate de leuprolide à 22,5 mg chez des patients atteints d'un CaP ¹ .	Efficacité et tolérance d'une formulation dépôt IM d'acétate de leuprolide chez des patients atteints d'un CaP de stade D2.	Comparer l'efficacité et la tolérance de formulations dépôts de leuprolide pour 1 M et 3 M chez des patients atteints de CaP	Efficacité, PK et tolérance d'une formulation-dépôt SC d'acétate de leuprolide à 22,5 mg chez des patients atteints d'un CaP.	Comparer la PK, la PD, l'efficacité et la tolérance d'une administration unique de leuproréline sous forme d'implant à injecter sous la peau (LEPTOPROL) par rapport à une administration sous la forme d'une microsphère injectable (ENANTONE LP) chez des patients atteints d'un CaP avancé.	
Schéma	Multicentrique, ouvert, non-contrôlé	Multicentrique, ouvert, non-contrôlé	Multicentrique, ouvert, randomisation 1/2	Multicentrique, ouvert, non-contrôlé	Multicentrique, ouvert, contrôlé	
Dose du traitement	22,5 mg d'acétate de leuprolide en formulation dépôt	22,5 mg d'acétate de leuprolide en formulation dépôt	11,25 mg d'acétate de leuprolide en formulation dépôt	22,5 mg d'acétate de leuprolide en formulation dépôt	5,25 mg d'acétate de leuprolide en formulation dépôt	11,25 mg d'acétate de leuprolide en formulation dépôt
Voie d'administration	Injection IM	Injection IM	Injection SC	Injection SC	Injection SC	Injection SC

⁵³ N. D. Shore, S. Guerrero, R. M. Sanahuja, G. Gambús, and A. Parente, "A New Sustained-release, 3-Month Leuprolide Acetate Formulation Achieves and Maintains Castrate Concentrations of Testosterone in Patients With Prostate Cancer," *Clin. Ther.*, vol. 41, no. 3, pp. 412–425, 2019, doi: 10.1016/j.clinthera.2019.01.004.

⁵⁴ N. D. Shore, "Efficacy and Safety of a New Leuprolide Acetate 22.5 mg Depot Formulation in the Treatment of Prostate Cancer. Clinical study report. Study code: GP/C/05/PRO." 2014.

⁵⁵ R. Sharifi, R. C. Bruskevitz, M. C. Gittleman, S. D. J. Graham, P. B. Hudson, and B. Stein, "Leuprolide acetate 22.5 mg 12-week depot formulation in the treatment of patients with advanced prostate cancer.," *Clin. Ther.*, vol. 18, no. 4, pp. 647–657, 1996, doi: 10.1016/S0149-2918(96)80215-3.

⁵⁶ Food and Drug Administration, "Lupron 22.5 mg NDA 20-517." [Online]. Available: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=020517>.

⁵⁷ H. W. Wechsel, M. Zerbib, F. Pagano, and M. J. Coptcoat, "Randomized open labelled comparative study of the efficacy, safety and tolerability of leuprorelin acetate 1M and 3M depot in patients with advanced prostatic cancer.," *Eur. Urol.*, vol. 30 Suppl 1, pp. 7–14; discussion 19-21, Jan. 1996.

⁵⁸ R. Perez-marreno, F. M. Chu, D. Gleason, L. Edward, B. Wachs, and R. C. Tyler, "A Six-Month , Open-Label Study Assessing a New Formulation of Leuprolide 7 . 5 mg for Suppression of Testosterone in Patients with Prostate Cancer," *Clin. Ther.*, vol. 24, no. 11, pp. 1902–1914, 2002.

⁵⁹ Food and Drug Administration, "Eligard 22.5 mg NDA 21-379 Medical review."

⁶⁰ G. Geiges, E. Schapperer, U. Thyroff-Friesinger, Z. V. Engert, and P. Gravel, "Clinical development of two innovative pharmaceutical forms of leuprorelin acetate," *Ther. Adv. Urol.*, vol. 5, no. 1, pp. 3–10, 2013, doi: 10.1177/1756287212471096.

⁶¹ HAS Leptoprol, "Commission de la transparence-2017. LEPTOPROL 5 mg, implant en seringue pré-remplie B/1 (CIP : 34009 300 200 05)," pp. 1–10, 2017.

Posologie (à 3 mois d'intervalle)	2 injections	2 injections	3 injections	2 injections	1 injection	
Durée en semaines	24	24	36	24	16	16
Patients inclus (n)	163	92	157	117	31	28
Diagnostics	CaP	CaP stade D2	CaP avancé ou métastatique	CaP	CaP avancé	
Age	71,0	70,3	74,4	73,1	70,7	71,1

¹ CaP : Cancer de la prostate
* L'essai clinique sur Lupron Depot 22,5 mg était l'essai pivot réalisé avec la dose sûre la plus élevée. L'essai comparatif de Phase II portant sur Enantone 11,25 mg (EC002) a été rapporté dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) d'Enantone de l'UE et est donc inclus dans cette comparaison. Il est à noter que ce document ne fait état que du bras Enantone 11,25 mg.

Tableau 2 - Résultats d'efficacité : pourcentage de patients ayant un taux de T ≤ 0,5 ng/mL - Essais pivots

ESSAI	LUTRATE	ENANTONE	ELIGARD	LEPTOPROL**		
Médicament à l'étude	Lutrate Depot 22,5 mg	Lupron Depot 22,5 mg	Enantone Depot 11,25 mg	Eligard Depot 22,5 mg	Leptoprol Depot 5 mg	Enantone Depot 22,5 mg
Taux de castration : % de patients ayant des taux de testostérone < 0,5 ng/mL						
Jour 28	98,7 %	94,6 %	Non évalué	98,3 %	Non évalué	Non évalué
Jour 84	99,4 %	Non évalué	Non évalué	100 %	96,6 %	80,8 %
Jour 168	99,3 %	Non évalué	Non évalué	100 %	-	-
Taux maintenu J 28 – J 168*	98,1 %	Non évalué	Non évalué	98,3 %	-	-

* Evaluation : Jour 28, Jour 84 et Jour 168

** Dans l'étude sur Leptoprol, les résultats d'efficacité rapportés concernaient la population d'analyse « Per Protocole » alors que tous les autres essais ont utilisé la population d'analyse « en Intention de Traiter » (ITT)