

## **ZEULIDE DEPOT<sup>MC</sup> – Cancer de la prostate avancé ou métastatique**

**Avis transmis à la ministre en décembre 2019**

**Marque de commerce :** Zeulide Depot  
**Dénomination commune :** Leuprolide (acétate de)  
**Fabricant :** Verity  
**Forme :** Trousse  
**Teneurs :** 3,75 mg et 22,5 mg

### **Refus d'inscription**

---

#### **RECOMMANDATION**

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Zeulide Depot<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer de la prostate, car sa valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

## **Évaluation**

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Le leuprolide est un analogue synthétique de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH ou LHRH). Utilisé à long terme et de façon continue, le leuprolide entraîne une diminution de la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et, par conséquent, de la sécrétion de testostérone par les testicules. Zeulide Depot<sup>MC</sup> est une suspension à effet prolongé de leuprolide pour injection intramusculaire commercialisée aux teneurs de 3,75 mg (pour une administration mensuelle) et de 22,5 mg (pour une administration tous les trois mois). Il est indiqué « pour le traitement palliatif du cancer de la prostate de stade avancé et/ou métastatique ». Actuellement, deux autres formulations de leuprolide à action prolongée à différentes teneurs sont inscrites sans restriction sur les listes des médicaments (Eligard<sup>MC</sup> 7,5 mg, 22,5 mg, 30 mg et 45 mg et Lupron Depot<sup>MC</sup> 3,75 mg, 7,5 mg, 11,25 mg, 22,5 mg et 30 mg). Il s'agit de la première évaluation de ce produit par l'INESSS.

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

La valeur thérapeutique d'autres marques de commerce de leuprolide à action prolongée a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement palliatif du cancer de la prostate de stade avancé ou métastatique.

#### **Données cliniques**

L'appréciation de la valeur thérapeutique de Zeulide Depot<sup>MC</sup> aux teneurs de 3,75 et 22,5 mg repose sur deux études cliniques (Marberger 2010 et Shore 2019). Des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont également été appréciées (Leitner 2008).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les publications de Marberger et Shore rapportent les résultats de deux essais multicentriques non comparatifs de phase III à devis ouvert. Elles ont pour but d'évaluer notamment l'efficacité et l'innocuité de Zeulide Depot<sup>MC</sup> chez des patients atteints du cancer de la prostate. L'étude de Marberger a été réalisée sur 160 patients qui ont reçu 3,75 mg de Zeulide Depot<sup>MC</sup> par voie intramusculaire une fois toutes les 4 semaines pendant 24 semaines, pour un total de 6 doses. Dans l'essai de Shore, 163 patients ont reçu 22,5 mg de Zeulide Depot<sup>MC</sup> une fois tous les 3 mois pendant 6 mois, pour un total de 2 doses. Le paramètre principal d'évaluation est le pourcentage de patients atteignant la castration chimique au jour 28 et maintenant cette castration jusqu'au jour 168. La castration chimique est définie par une concentration sérique de testostérone inférieure ou égale à 0,5 ng/ml.

Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter montrent que le pourcentage de patients ayant atteint et maintenu une castration chimique du jour 28 au jour 168 est de :

- 96,8 % (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : 92,7 % à 99,0 %) avec Zeulide Depot<sup>MC</sup> 3,75 mg (Malberger);
- 96,8 % (IC95 % : 92,5 % à 98,7 %) avec Zeulide Depot<sup>MC</sup> 22,5 mg (Shore).

Les éléments clés relevés durant l'analyse des études sont les suivants :

- Ces deux études sont de qualité méthodologique acceptable. Elles sont toutefois de faible niveau de preuve puisqu'il s'agit d'études de phase III non comparatives menées sans insu.
- L'absence de comparateur est déplorée. En effet, une comparaison avec un autre analogue de GnRH ou avec une autre formulation de leuprolide inscrite sur les listes aurait été souhaitable.
- Les patients inclus dans l'étude sont des hommes d'environ 71 ans et la grande majorité, soit environ 90 %, ont un cancer localisé. Par conséquent, l'efficacité n'a pas été démontrée chez des patients atteints exclusivement d'un cancer de la prostate de stade avancé ou métastatique.
- Bien qu'un paramètre d'évaluation objectif tel que la survie sans progression soit souhaité dans le contexte d'une étude clinique chez des hommes atteints du cancer de la prostate, le choix du paramètre d'efficacité de substitution est considéré comme acceptable pour l'évaluation d'une nouvelle formulation de leuprolide.

Les deux études montrent que Zeulide Depot<sup>MC</sup> aux teneurs de 3,75 mg (une fois par mois) et 22,5 mg (une fois tous les 3 mois) entraîne un niveau de testostérone inférieur ou égal à 0,5 ng/ml. De plus, au terme des études, environ 92 % des patients avaient une concentration de testostérone inférieure ou égale à 0,2 ng/ml, ce qui correspond à un seuil de castration encore plus strict.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents incluent les bouffées de chaleur et la fatigue, soit des effets attendus par la suppression de la testostérone. L'incidence d'effets indésirables graves est de 12,5 et de 7,4 % pour les études de Malberger et Shore, respectivement, la quasi-totalité n'a pas été jugée attribuable aux traitements par les investigateurs. Les réactions locales de douleur au site d'injection sont survenues chez près de 10 % des patients. Il n'est cependant pas possible d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité de Zeulide Depot<sup>MC</sup> comparativement à un autre produit de leuprolide inscrit sur les listes.

L'étude de Leitner est un essai de phase I, à répartition aléatoire et à double insu qui inclut 20 hommes sains. Elle a pour but, entre autres, de comparer l'effet d'une dose unique administrée par voie

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

intramusculaire de Zeulide Depot<sup>MC</sup> 3,75 mg avec celui de Lucrin Depot<sup>MC</sup> 3,75 mg (teneur non disponible au Canada) et de Procrin Depot<sup>MC</sup> 7,5 mg. Il est à noter que Lucrin Depot<sup>MC</sup> et Procrin Depot<sup>MC</sup> sont d'autres noms de marques commerciales de Lupron Depot<sup>MC</sup> à l'extérieur du Canada. Les paramètres d'évaluation incluent la détermination du profil pharmacocinétique du leuprolide suivant l'administration des produits de même que l'effet sur les niveaux de testostérone sérique.

Les résultats exploratoires de cette étude montrent certaines différences pharmacocinétiques entre les produits. Par exemple, la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de leuprolide était près de 2 fois plus élevée dans les groupes recevant les produits de références comparativement au groupe recevant Zeulide Depot<sup>MC</sup> 3,75 mg. Le pourcentage de leuprolide libéré des produits différait également dans le temps. En ce qui concerne la pharmacodynamie, le temps pour atteindre la castration était de 21 jours pour le groupe recevant Zeulide Depot<sup>MC</sup> 3,75 mg et de 25 jours pour les groupes recevant les produits de référence. La durée de la castration était plus longue d'environ deux semaines avec le produit à l'étude. Selon les auteurs, Zeulide Depot<sup>MC</sup> 3,75 mg supprime les niveaux de testostérone de façon au moins aussi efficace qu'avec une dose de 7,5 mg du produit de référence et il a une durée d'action plus longue.

Cette étude comporte peu de patients par groupe (n = 5). De plus, deux des patients inclus ont reçu une injection incomplète. En raison de ces limites, les résultats ne permettent pas de tirer des conclusions fiables sur la comparabilité de Zeulide Depot<sup>MC</sup> avec les produits de référence. Mentionnons que cette étude n'a pas évalué la teneur de 22,5 mg de Zeulide Depot<sup>MC</sup>, soit la dose la plus fréquemment utilisée en pratique clinique. Le fait qu'une dose unique de 3,75 mg de Zeulide Depot<sup>MC</sup> semble d'efficacité similaire à Lupron Depot<sup>MC</sup> 7,5 mg soulève des questionnements au sujet de la similitude d'efficacité que pourrait avoir la teneur de Zeulide Depot<sup>MC</sup> 22,5 mg avec Lupron Depot<sup>MC</sup> 22,5 mg.

### **Perspective du clinicien**

Deux marques de commerce de leuprolide à action prolongée sont actuellement inscrites sur les listes des médicaments. Le choix est notamment déterminé en fonction des caractéristiques de l'agent, principalement la fréquence d'administration et la voie d'administration, mais aussi la facilité de reconstitution. Actuellement, selon l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés, une voie d'administration sous-cutanée est souvent favorisée par les patients et l'équipe traitante. De plus, une fréquence d'administration moindre, par exemple 22,5 mg une fois tous les trois mois, est également préférée à une injection mensuelle de 7,5 mg. Par conséquent, les produits destinés à une administration mensuelle de leuprolide sont très peu prescrits. Les cliniciens se questionnent par ailleurs sur la pertinence d'inscrire une teneur de 3,75 mg de Zeulide Depot<sup>MC</sup> pour injection mensuelle, puisqu'actuellement, en pratique clinique, la posologie mensuelle recommandée des autres marques de leuprolide pour le cancer de la prostate est de 7,5 mg. Ceci risque d'entraîner de la confusion, d'autant plus que la seule marque de commerce de leuprolide présentement inscrite sur les listes à la teneur de 3,75 mg (Lupron Depot<sup>MC</sup>) est approuvée par Santé Canada pour le traitement de l'endométriose, des fibromes utérins et pour la puberté précoce, des indications non octroyées à Zeulide Depot<sup>MC</sup>. Finalement, les produits de leuprolide sont reconstitués par les professionnels de la santé avant l'injection. La facilité de reconstitution est un facteur également considéré dans le choix du produit. Les professionnels de la santé veulent minimiser tout risque d'erreur de reconstitution qui pourrait faire en sorte, par exemple, qu'un patient recevrait une quantité insuffisante de son médicament, réduisant ainsi les bénéfices du traitement. La technique de reconstitution semble plus complexe avec Zeulide Depot<sup>MC</sup> comparativement aux autres marques de commerce de leuprolide, étant donné le nombre accru de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

manipulations requises et le fait que le produit ne soit pas disponible en une seringue à double compartiment.

### Besoin de santé

Zeulide Depot<sup>MC</sup> ne répond pas à un besoin de santé pour le traitement du cancer de la prostate. Ceci est particulièrement vrai pour la teneur de 3,75 mg, dont l'administration mensuelle en fait une option de traitement moins attrayante comparativement à une teneur qui s'administrerait tous les trois mois. Ce produit représenterait, tout au plus, un choix supplémentaire pour les patients, car plusieurs analogues GnRH sont déjà inscrits sur les listes.

**En conclusion**, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique de Zeulide Depot<sup>MC</sup> n'est pas reconnue. Il a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- Les études cliniques montrent que le produit aux teneurs de 3,75 mg (une fois par mois) et 22,5 mg (une fois tous les trois mois) réduit la testostérone au seuil caractéristique de la castration chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate, à un stade localisé pour la majorité. L'INESSS déplore que l'efficacité n'ait pas été démontrée chez une population de patients atteints exclusivement d'un cancer de la prostate de stade avancé ou métastatique.
- Les données analysées ne permettent pas de reconnaître la similarité des deux teneurs de Zeulide Depot<sup>MC</sup> avec d'autres formulations de leuprolide inscrites sur les listes des médicaments. Il n'est pas possible de statuer sur l'innocuité et la tolérabilité comparatives de Zeulide Depot<sup>MC</sup> avec celles d'une autre formulation longue action de leuprolide, par exemple en ce qui concerne l'incidence de réactions au site d'injection.
- Zeulide Depot<sup>MC</sup> représenterait, tout au plus, un choix supplémentaire pour les patients, car plusieurs analogues GnRH sont déjà inscrits aux listes. Le choix est notamment déterminé en fonction des caractéristiques de l'agent, principalement la fréquence d'administration et la voie d'administration. Or, la voie d'administration intramusculaire désavantagerait Zeulide Depot<sup>MC</sup> comparativement à une formulation pour injection sous-cutanée.

### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Leitner JM, Mayr FB, Spiel AO, et coll.** The pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new sustained-release leuprolide acetate depot compared to market references. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46(8):407-14.
- **Marberger M, Kaisary AV, Shore ND, et coll.** 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. *Clin Ther* 2010;32(4):744-57.
- **Shore ND, Guerrero S, Sanahuja RM, et coll.** A new sustained-release, 3-month leuprolide acetate formulation achieves and maintains castrate concentrations of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Ther* 2019;41(3):412-25.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).