

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 juin 2015

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 20 mai 2015
a fait l'objet d'observations écrites examinées lors de la Commission du 17 juin 2015.
L'avis ci-après a été adopté.*

ZYTIGA 250 mg, comprimé
Flacon de 120 (CIP : 34009 217 497 4 8)

Laboratoire JANSSEN CILAG

DCI	acétate d'abiratéronne
Code ATC (2014)	L02BX03 (inhibiteur de la biosynthèse des androgènes)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« En association avec la prednisone ou la prednisolone traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée. »

SMR	Maintien du SMR important.
ASMR	Au même titre qu'XTANDI (enzalutamide), ZYTIGA (acétate d'abiratérone) administré en association à la prednisone ou à la prednisolone, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) en termes d'efficacité et de tolérance dans le traitement des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.
Place dans la stratégie thérapeutique	ZYTIGA, administré en association à la prednisone ou prednisolone, reste un traitement de 1 ^{ère} intention dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, chez les adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures ≤ 3 sur une échelle de 0 à 10), après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée, au même titre qu'XTANDI.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	5 septembre 2011 (procédure centralisée) 18 décembre 2012 (extension d'indication faisant l'objet de cette réévaluation)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Renouvellement non restreint.

Classification ATC	2014	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L02	Thérapeutique endocrine
	L02B	Antagonistes et agents apparentés
	L01BX L02BX03	Autres antagonistes d'hormone et agents apparentés abiratérone

02 CONTEXTE

En décembre 2012, ZYTIGA a obtenu une extension de son AMM, « en association avec la prednisone ou la prednisolone, dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée ».

Dans le cadre de l'inscription de cette extension d'indication sur les listes sécurité sociale et collectivités, le 12 juin 2013, la Commission de la transparence avait attribué un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) « en termes d'efficacité dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée ». Cette évaluation s'appuyait sur les résultats de l'étude pivot COU-AA-302 et notamment de l'analyse finale de la survie sans progression radiologique (co-critère principal) ainsi que de 3 analyses intermédiaires de la survie globale (co-critère principal).

Le présent document repose sur l'actualisation des données de l'étude COU-AA-302 et principalement les résultats de l'analyse finale de la survie globale.

A la lumière de ces nouvelles données, le laboratoire sollicite une ASMR modérée (niveau III) dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ZYTIGA est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans :

- **le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée** (voir rubrique 5.1)
- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 1000 mg (quatre comprimés de 250 mg) en une seule prise quotidienne et ne doit pas être administrée avec de la nourriture.

La prise des comprimés avec la nourriture augmente l'exposition systémique à l'abiratérone.

ZYTIGA doit être pris avec de faibles doses de prednisone ou de prednisolone.

La dose quotidienne recommandée de prednisone ou de prednisolone est de 10 mg.

La castration médicale par analogue de la LH-RH doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Les taux de transaminases sériques doivent être dosés avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement et ensuite tous les mois. La tension artérielle, le taux de potassium sérique et la rétention hydrique doivent être surveillés mensuellement. Cependant, les patients ayant un risque significatif d'insuffisance cardiaque congestive doivent être surveillés toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement et ensuite tous les mois. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) correspond au stade avancé de la maladie métastatique. Il est défini par une reprise évolutive biologique ou clinique malgré une castration efficace. La reprise évolutive biologique du CPRC se traduit par une élévation du PSA de 50% par rapport au nadir sous traitement, à 2 dosages à au moins 15 jours d'intervalle. Elle survient en général dans un délai de 18 à 24 mois après la mise en route de la privation androgénique chez le patient métastatique¹.

Dans le cadre du traitement du cancer de la prostate résistant à la castration n'ayant jamais été traité par une chimiothérapie cytotoxique, 4 médicaments ont récemment obtenu une AMM (deux nouveaux anti androgènes ZYTIGA et XTANDI, un radioisotope XOFIGO et une immunothérapie PROVENGE) :

- ZYTIGA², acétate d'abiratérone, (AMM du 18/12/2012) qui, en association à la prednisone ou prednisolone, est un traitement de première intention chez les patients métastatiques asymptomatiques ou peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures \leq 3 sur une échelle EVA de 0 à 10), après échec d'un traitement

¹ Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, et al, et les membres du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. Progrès en Urologie 2010;20 (Suppl 4) : S215-S240.

² Avis de la Commission de la transparence du 12/06/2013 relatif à ZYTIGA

- par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée ;
- XTANDI³, enzalutamide, (AMM du 28/11/2014) qui se situe aujourd'hui comme une alternative à ZYTIGA (acétate d'abiratérone) dans le traitement de première intention du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, chez les adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures ≤ 3 sur une échelle de 0 à 10), après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.
 - XOFIGO⁴, dichlorure de radium-223, (AMM du 13/11/2013) qui représente une option thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques et sans atteinte viscérale ou lymphatique (lymphadénopathie maligne de plus de 3 cm). En l'absence de données, sa place dans la séquence chronologique vis-à-vis de ZYTIGA (acétate d'abiratérone) chez les patients présentant exclusivement des métastases osseuses reste à préciser.
 - PROVENGE⁵, sipuleucel-T, qui dispose d'une AMM (06/09/2013) pour le traitement du cancer de la prostate métastatique (non viscéral) résistant à la castration, asymptomatique ou très peu symptomatique, chez les hommes adultes chez lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

En cas de progression suite à une suppression androgénique de première intention, les recommandations de l'Association Française des Urologues (AFU) de 2013⁶ sont fonction des différentes situations cliniques :

- pour les patients au stade métastatique naïfs de chimiothérapie et asymptomatiques ou peu symptomatiques, en bon état général 2 traitements peuvent être discutés: l'acétate d'abiratérone (Recommandation de grade A) ou le docétaxel (Recommandation de grade B) et aux États-Unis, le sipuleucel (Recommandation de grade B).
- pour les patients au stade métastatique naïfs de chimiothérapie, symptomatiques, en bon état général : le traitement standard est le docétaxel (Recommandation de grade B). Un traitement par acétate d'abiratérone peut être discuté (Recommandation de grade C).
- pour les patients au stade métastatique naïfs de chimiothérapie, en mauvais état général, pour lesquels la chimiothérapie par docétaxel s'avère impossible, l'acétate d'abiratérone peut être proposé aux patients (Recommandation de grade C).
- pour les patients au stade métastatique prétraités par docétaxel, 3 traitements peuvent être prescrits (Recommandation de grade A) : l'acétate d'abiratérone, l'enzalutamide, le cabazitaxel. Pas de recommandation de séquence pour l'instant. Un retraitement par docétaxel reste une option (Recommandation de grade C).

Il convient de souligner qu'à la date de publication des recommandations de l'AFU, en 2013, l'extension d'indication de XTANDI dans « le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée », n'avait pas encore été obtenue (AMM du 28/11/2014).

³ Avis de la Commission de la transparence du 4/03/2015 relatif à XTANDI

⁴ Avis de la Commission de la transparence du 2/04/2014 relatif à XOFIGO

⁵ Non évalué par la Commission de la transparence

⁶ Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. Progrès en Urologie 2013 ;23 : S69-S101

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Trois médicaments disposent d'une indication, soit identique (XTANDI), soit en partie superposable (XOFIGO et PROVENGE) à celle de ZYTIGA.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
XTANDI**	Oui	Traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée. (AMM du 28/11/2014)	4 mars 2015	Important	« Comme ZYTIGA, en association à la prednisone ou prednisolone, XTANDI apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité et de tolérance dans le traitement des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée. »	Oui
XOFIGO dichlorure de radium (Ra-223) Bayer Santé	Non radiophar- maceutique	Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, <u>avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues</u> (AMM du 13/11/2013)	2 avril 2014	Important	XOFIGO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au placebo dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.	Oui
PROVENGE sipuleucel-T Dendreon	Non vaccin thérapeuti- que	Traitement du cancer de la prostate métastatique (<u>non viscéral</u>) asymptomatique ou peu symptomatique, et résistant à la castration chez les hommes adultes pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (AMM du 06/09/2013)			Non évalué par la Commission de la transparence, non disponible en France.	

*classe pharmaco-thérapeutique

**Pour rappel, les données disponibles pour XTANDI montrent dans une étude ayant inclus 1 717 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques et non prétraités par chimiothérapie, un gain absolu de survie globale (co-critère principal) de + 2,2 mois en faveur de XTANDI (32,4 mois) par rapport au placebo (30,2 mois) après un temps médian de suivi de 22,2 mois.

06.2 Autres technologies de santé

Non applicable.

► **Conclusion :** Parmi les comparateurs cités XTANDI est le comparateur le plus cliniquement pertinent de ZYTIGA.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	1 : Oui 2 : Oui	<p>En association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration :</p> <p>1 - chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel</p> <p>2 - chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée</p>
Autriche	1 : Oui 2 : Oui	
Belgique	1 : Oui 2 : Oui	
Danemark	1 : Oui 2 : Accès individuel	
Espagne	1 : Oui 2 : Oui	
Finlande	1 : Oui 2 : Non	
Grande Bretagne	1 : Oui 2 : Accès individuel	
Ecosse	1 : Oui 2 : Oui	
Grèce	1 : Accès individuel 2 : Oui	
Irlande	1 : Oui 2 : Oui	
Italie	1 : Oui 2 : Oui	
Pays-Bas	1 : Oui 2 : Accès individuel	
Pologne	1 : Oui 2 : Non	
Portugal	1 : Oui 2 : Accès individuel	
Suède	1 : Accès individuel 2 : Non	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	29 février 2012 (Inscription Sécurité Sociale et agrément aux Collectivités)
Indication	En association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.
SMR	Le service médical rendu par ZYTIGA est important .
ASMR	ZYTIGA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité et de tolérance dans la prise en charge du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et progressant pendant ou après un traitement par docétaxel.

Date de l'avis (motif de la demande)	12 juin 2013
Indication	En association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.
SMR	Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZYTIGA est important dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.
ASMR	ZYTIGA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données cliniques d'efficacité de ZYTIGA, administré en association avec la prednisone ou la prednisolone, reposent sur les résultats de l'étude de phase III COU-AA-302, déjà analysés par la Commission dans son avis du 12/06/2013. A cette date, la Commission avait évalué les résultats disponibles sur les co-critères principaux c'est-à-dire :

- l'analyse finale de la survie sans progression (co-critère principal)
- 3 analyses intermédiaires de la survie globale prévues au protocole (co-critère principal)

Le laboratoire a déposé une actualisation des données de l'étude pivot COU-AA-302 incluant :

- l'analyse finale de la survie globale (co-critère de jugement principal), prévue au protocole
- l'analyse du délai de recours aux morphiniques (critères secondaires)
- la description de la tolérance cumulée

A noter que le laboratoire a déposé des données déjà analysés par la Commission dans son avis du 12/06/2013 et que ces dernières ne seront, par conséquent, pas détaillées dans le présent avis.

09.1 Efficacité

Rappel des données initiales de l'étude COU-AA-302 (analyse principale de la rPFS et 3 analyses intermédiaires de l'OS)

Dans le cadre de la demande d'inscription (avis du 12/06/2013), la Commission avait analysé l'étude pivot COU-AA-302 randomisée en double aveugle qui a comparé l'efficacité et la tolérance de l'acétate d'abiratéronne (ZYTIGA) au placebo, tous deux associés à la prednisone ou la prednisolone, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, et non prétraités par chimiothérapie.

Deux co-critères principaux ont été définis : survie sans progression radiologique (rPFS) et survie globale (OS). Plusieurs critères secondaires (délai de recours aux morphiniques pour les douleurs cancéreuses, délai jusqu'à instauration d'une chimiothérapie cytotoxique, temps jusqu'à progression du PSA, délai jusqu'à détérioration du statut de performance ECOG) ont été analysés indépendamment sans hiérarchie entre eux.

Les temps exacts de réalisation des évaluations des deux co-critères principaux étaient pré-spécifiés et ont été déterminés de la façon suivante :

- une analyse finale pour la survie sans progression radiologique (rPFS) qui a été effectuée le 20 décembre 2010.
- trois analyses intermédiaires et une analyse finale pour la survie globale (OS) :
 - o la première analyse sur l'OS était prévue après la survenue de 15% des décès (116 décès) ($\alpha < 0,0001$) ; elle a été réalisée au même moment que l'analyse finale de la rPFS le 20 décembre 2010 ;
 - o la seconde analyse intermédiaire de l'OS était prévue après la survenue de 40% des décès (311 décès) ($\alpha \leq 0,0005$) ; elle a été réalisée le 20 décembre 2011 avec levée de l'aveugle ;
 - o la troisième analyse intermédiaire de l'OS était prévue après la survenue de 55% des décès (425 décès) ($\alpha \leq 0,0034$), elle a été réalisée le 31 mars 2013
 - o l'analyse finale qui était prévue après la survenue de 773 décès ($\alpha \leq 0,04$)

Afin de contrôler l'inflation du risque α , la méthode de O'Brien-Fleming a permis d'ajuster les seuils pour la multiplicité des analyses de la survie globale.

Un total de 1 088 patients a été randomisé (546 patients dans le groupe abiratéronne et 542 patients dans le groupe placebo). L'âge médian à l'inclusion était de 70 ans ; 32% des patients étaient âgés de 75 ans ou plus (la part des plus de 75 ans a été de 34% dans le groupe abiratéronne et de 30% dans le groupe placebo). Vingt-six pour cent (26%) des patients avaient été

diagnostiqués d'emblée au stade métastatique et 52% montraient un score de Gleason ≥ 8 à l'inclusion. Plus de quatre-vingt pour cent (81,4%) des patients avaient des métastases osseuses.

Avec abiratérone par rapport au placebo :

- la médiane de rPFS (co-critère principal) a été non atteinte vs 8,3 mois (HR = 0,425 (IC_{95%} [0,347 ; 0,522] ; p<0,0001).

Des données ont continué d'être collectées dans le cadre de la 2^{ème} analyse intermédiaire de la survie globale et ont montré que la médiane de rPFS était de 16,5 mois vs 8,3 mois (HR = 0,530, IC_{95%} [0,451 ; 0,623] ; p<0,0001), soit un gain absolu de +8,2 mois.

- la médiane de survie globale (co-critère principal) lors de la troisième analyse intermédiaire a été de 35,3 mois versus 30,1 mois ; p = 0,0151 supérieure au seuil initialement fixé de 0,0034 pour conclure à une supériorité. La différence observée n'a pas été statistiquement significative.
- le délai médian avant instauration d'une chimiothérapie cytotoxique (critère secondaire) a été de 25,2 mois vs 16,8 mois (HR=0,580 ; IC à 95% : [0,487 ; 0,691], p < 0,0001)
- le délai médian avant utilisation des morphiniques pour des douleurs cancéreuses (critère secondaire) a été non atteint vs 23,7 mois (HR = 0,686 ; IC_{95%} [0,566 ; 0,833], p = 0,0001)

Données de suivi d'efficacité de l'étude COU-AA-302) (analyse finale de l'OS avec un recul > 4 ans)

L'analyse finale, de la survie globale de l'étude pivot COU-AA-302, prévue au protocole, a été réalisée le 31 mars 2014, après un suivi médian des patients de 49,2 mois (> 4 ans). A noter que cette analyse a été effectuée après la levée d'aveugle, décidée par le comité indépendant à la vue du bénéfice clinique observé sur la rPFS lors de la deuxième analyse intermédiaire, le 20 décembre 2011.

Lors de l'analyse finale, le 31 mars 2014, 741 décès ont été observés (soit 96% des événements totaux attendus) :

- 354 décès (354/546 ; 65%) dans le groupe abiratérone ;
- 387 décès (387/542 ; 71%) dans le groupe placebo.

Un total de 238 patients (43,9%) du groupe placebo ont reçu de l'abiratérone : 93 dans le cadre d'un cross-over vers le groupe abiratérone et 145 en tant que traitement actif post-progression.

La médiane de survie globale a été de 34,7 mois (IC_{95%} [32,72 ; 36,80]) dans le groupe abiratérone (+prednisone/prednisolone) versus 30,3 mois (IC_{95%} [28,65 ; 33,28]) dans le groupe placebo (+prednisone /prednisolone), soit un gain en valeur absolue de +4,4 mois en faveur de l'abiratérone (HR=0,806 ; IC_{95%} [0,697 ; 0,931], p=0,0033).

Tableau 1 : Etude COU-AA-302 – Analyse finale de la survie globale (co-critère principal)

	abiratérone (+ prednisone/ prednisolone) n=546	placebo (+ prednisone /prednisolone) n=542	p
Survie globale Décès, n(%)	354 (65%)	387 (71%)	
Médiane de survie globale (mois) [IC _{95%}]	34,7 mois [32,72 ; 36,80]	30,3 mois [28,65 ; 33,28]	
HR [IC _{95%}]	0,806 [0,697 ; 0,931]		= 0,0033 (S)

Une analyse de sensibilité par modélisation a été réalisée afin d'ajuster l'effet du traitement en excluant les 238 patients du groupe placebo qui ont reçu de l'abiratérone dans le cadre d'un cross-over (n=93) ou de traitement post-progression (n=145). Cette analyse a montré une réduction du risque de décès de 26% en faveur du groupe abiratérone (HR=0,741 ; IC_{95%} [0,600 ; 0,882], p<0,001).

A la date du 31 mars 2014, le délai médian avant utilisation des morphiniques pour des douleurs cancéreuses (critère secondaire) a été de 33,4 mois dans le groupe abiratérone vs 23,4 mois, soit un gain absolu de +10 mois (HR = 0,721 ; IC_{95%} [0,614 ; 0,846], p<0,0001).

09.2 Tolérance

9.2.1 Données de suivi de tolérance de l'étude pivot COU-AA-302

Il s'agit des résultats de l'analyse finale de l'étude COU-AA-302, avec un suivi médian de 49,2 mois, soit 17 mois supplémentaires par rapport aux données analysées par la Commission dans son avis du 12 juin 2013.

La population de tolérance était de 1 082 patients (542 dans le groupe abiratérone et 540 dans le groupe placebo).

Au 31 mars 2014, lors de l'analyse finale de la survie globale, 92% (n=500) des patients dans le groupe abiratérone (+prednisone/prednisolone) et 100% dans le groupe placebo (+prednisone/prednisolone) ont arrêté le traitement, principalement pour cause progression de la maladie (respectivement 68% et 69%).

La durée médiane de traitement par l'acétate d'abiratérone (+prednisone/prednisolone) a été de 13,8 mois et la durée maximale a été de 56,7 mois et 29% des patients du groupe abiratérone (+prednisone/prednisolone) ont reçu un traitement pendant au moins 24 mois.

La fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables a été de 9% dans le groupe abiratérone (+prednisone/prednisolone) et de 6% dans le groupe placebo (+prednisone/prednisolone).

Les événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés (≥ 3% des patients) ont été comparables en termes de nature et de fréquence à ceux observés lors des analyses précédentes :

- hypertension artérielle : 4,6% dans le groupe abiratérone vs 3% pour le groupe placebo ;
- douleurs dorsales : respectivement 3,3% vs 4% ;
- augmentation des ALAT : respectivement 5,9% vs 0,7% ;
- augmentation des ASAT : respectivement 3,3% vs 0,9%.

S'agissant des s indésirables d'intérêts particuliers :

- Hypokaliémie : fréquence de survenue de 19% dans le groupe abiratérone avec 2,2% de grade 3 et 0,2% de grade 4.
- Hypertension : fréquence de survenue de 24% dans le groupe abiratérone avec 4,6% de grade 3. Un arrêt de traitement (0,2%) a été observé dans le groupe abiratérone suite à la survenue de cet EI, comparativement à aucun dans le groupe placebo.
- Troubles cardiaques : fréquence de survenue de 23% dans le groupe abiratérone. Les événements cardiaques observés le plus fréquemment ont été les arythmies (17%), les insuffisances ischémiques (4,6%) et les insuffisances cardiaques (2,4%). Comme rapporté lors des analyses précédentes, 6,5% de ces EI ont été de grade 3 et 1,1% de grade 4.
- Hépatotoxicité : des modifications de la fonction hépatique, tous grades confondus, ont été observées chez 19% des patients du groupe abiratérone. Il s'agissait principalement d'une augmentation des enzymes hépatiques : ALAT (13%) et ASAT (12%).

9.2.2 Données issues des PSUR

Depuis le précédent avis de la Commission, le 12 juin 2013, un rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) a été réalisé, il a couvert la période du 28 octobre 2013 au 27 avril 2014. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence.

9.2.3 Données issues du RCP

Depuis le précédent avis de la Commission, le 12 juin 2013, le RCP de ZYTIGA a été mis à jour et notamment les rubriques suivantes :

- Rubrique 4.4 « mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
 - ajout de « Effets musculo-squelettiques - Des cas de myopathies ont été rapportés chez des patients traités par ZYTIGA. Certains patients avaient une rhabdomyolyse avec une insuffisance rénale. La plupart des cas se sont développés au cours du premier mois de traitement ; les patients se sont rétablis après l'arrêt de ZYTIGA. La prudence est recommandée chez les patients traités simultanément avec des médicaments connus pour être associés à une myopathie/rhabdomyolyse. »
 - ajout de « Interactions avec d'autres médicaments -En raison du risque de diminution de l'exposition à l'abiratérone, les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités au cours du traitement, à moins qu'il n'y ait pas d'alternative thérapeutique (voir rubrique 4.5). »
- Rubrique 4.5 « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »
 - ajout des interactions avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4.
 - inclusion des résultats d'une étude pharmacologique des interactions médicamenteuses.
 - inclusion des résultats d'une étude *in vitro* montrant que l'abiratérone et ses principaux métabolites inhibent l'absorption par le transporteur hépatique OATP1B1. Cela a pour conséquence d'entraîner potentiellement une augmentation des concentrations de médicament éliminées par OATP1B1.
- Rubrique 4.8 « effets indésirables » avec ajout de :
 - « sepsis », fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ;
 - « infarctus du myocarde », fréquence indéterminée ;
 - « affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : alvéolite allergique », fréquence rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ;
 - « diarrhée » très fréquente ($\geq 1/10$) ;
 - « affections musculo-squelettiques et systématiques : myopathie, rhabdomyolyse », peu fréquentes ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

9.2.4 Données issues du PGR

La version en vigueur du PGR est la version 9.1.

Aucune action additionnelle de minimisation du risque n'a été ajoutée depuis la version précédemment déposée lors du dernier dossier (version 6.0).

09.3 Résumé & discussion

Efficacité

Dans le cadre de sa demande de réévaluation de l'ASMR, le laboratoire a fourni une actualisation des données initiales de l'étude pivot COU-AA-302 qui a déjà été analysée par la Commission. Cette actualisation comprend l'analyse finale de la survie globale (co-critère principal) ainsi que de nouvelles données sur les délais de recours aux morphiniques (critères secondaires).

Pour rappel, l'étude pivot initiale COU-AA-302, randomisée en double aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'acétate d'abiratérone (ZYTIGA) au placebo, tous deux associés à la prednisone ou la prednisolone, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, et non prétraités par chimiothérapie.

Les résultats initiaux, développés dans l'avis du 16 juin 2013, avaient démontré :

- une différence statistiquement significative de rPFS en faveur du groupe abiratérone (+prednisone/prednisolone) (HR = 0,425 (IC_{95%} [0,347 ; 0,522] ; p<0,0001) ;

- une différence non significative en termes de médiane de survie globale lors de la troisième analyse intermédiaire prévue au protocole (35,3 mois vs 30,1 mois, $p = 0,0151$ supérieure au seuil initialement fixé de 0,0034 pour conclure à une supériorité).

L'analyse finale de la survie globale a été menée après l'observation de 741 décès et une durée médiane de suivi de 49,2 mois. A cette date, 65% des patients du groupe abiratérone (+prednisone/prednisolone) et 71% des patients du groupe placebo (+prednisone/prednisolone) étaient décédés.

La médiane de survie globale était de 34,7 mois dans le groupe abiratérone (+prednisone/prednisolone) versus 30,3 mois dans le groupe placebo (+prednisone/prednisolone), soit un gain en valeur absolue de +4,4 mois en faveur de l'abiratérone (HR=0,806 ; IC_{95%} [0,697 ; 0,931] $p=0,0033$). Cette différence a été observée alors que 44% (n=238) des patients du groupe placebo avaient reçu un traitement par abiratérone, ce qui limite la précision de la quantité d'effet.

L'analyse actualisée du délai médian avant utilisation des morphiniques pour les douleurs cancéreuses (critères secondaires) a été plus long dans le groupe abiratérone (+prednisone/prednisolone) par rapport au placebo (+prednisone/prednisolone) (33,4 mois versus 23,4 mois), (HR = 0,721 (IC_{95%} [0,614 ; 0,846] ; $p<0,0001$).

Aucune analyse actualisée sur le délai jusqu'à instauration d'une chimiothérapie cytotoxique n'a été fournie par le laboratoire.

Tolérance

Les données actualisées de tolérance de l'étude COU-AA-302 ont montré que les principaux événements indésirables de grade 3 ou 4 ont été de même nature et de même fréquence que ceux observés dans l'analyse initiale. Il s'agissait de (groupe abiratérone versus groupe placebo) : une hypertension artérielle (4% contre 3%), des douleurs dorsales (3% contre 4%), une augmentation de l'alanine aminotransférase (6% versus 0,7%) et aspartate aminotransférase (3,0% versus 0,9%). Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence.

Le RCP de ZYTIGA a été modifié et inclut désormais de nouveaux événements indésirables notamment le sepsis (fréquent, $\geq 1/100$ à $< 1/10$), l'infarctus du myocarde (fréquence indéterminée) et les rhabdomyolyses/myopathies (peu fréquent, $\geq 1/1000$ à $< 1/100$) suite à une demande du PRAC.

09.4 Programme d'études

- **Etude NCT01867710** d'évaluation du profil de tolérance de l'association de l'acétate d'abiratérone avec plusieurs schémas de corticoïdes (résultats attendus pour le 3^{ème} trimestre 2015).
 - prednisone ou prednisolone 5 mg x 2 / jour
 - prednisone ou prednisolone 2,5 mg x 2 / jour
 - prednisone ou prednisolone 5 mg x 1 / jour
 - dexaméthasone 0,5 mg x 1 / jour
- **Etude de phase III (NCT01715285)** chez les patients atteints de cancer de la prostate nouvellement diagnostiqués au stade métastatique à haut risque (résultats attendus pour le 3^{ème} trimestre 2017) ;
- **Etude de phase III (NCT02257736)** associant l'acétate d'abiraterone à l'ARN 509 chez les patients présentant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (résultats attendus en décembre 2018).

Dans le cadre du traitement systémique de première ligne du cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration :

Les recommandations les plus récentes (NCCN 2015⁷) citent notamment les traitements suivants (catégorie 1) : enzalutamide ; acétate d'abiratérone ; docétaxel ; radium-223 (pour les métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues).

A ce jour, chez les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures ≤ 3 sur une échelle EVA de 0 à 10) après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée, ZYTIGA (acétate d'abiratérone), en association à la prednisone ou prednisolone, et XTANDI, constituent un traitement de première intention.

La place de XOFIGO (radium-223) dans la séquence chronologique vis-à-vis de ZYTIGA (acétate d'abiratérone) chez les patients présentant exclusivement des métastases osseuses reste à préciser, en l'absence de données.

Des données comparatives, en particulier entre XTANDI et ZYTIGA, ne sont pas disponibles. En l'absence de ce type d'étude, il n'est pas possible de conclure quant à l'apport de ZYTIGA (acétate d'abiratérone) par rapport à XTANDI (enzalutamide), ni de hiérarchiser ces traitements.

A noter que ZYTIGA et XTANDI avaient déjà montré leur intérêt dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration lorsque la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

Des données pour établir l'utilisation séquentielle des 2 hormonothérapies, ZYTIGA et XTANDI, avant ou après traitement par docétaxel, ne sont pas disponibles.

ZYTIGA, administré en association à la prednisone ou prednisolone, reste un traitement de 1^{ère} intention dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, chez les adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures ≤ 3 sur une échelle de 0 à 10), après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée, au même titre qu'XTANDI.

⁷ National comprehensive cancer network (NCCN) guidelines 2015, prostate cancer

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de la prostate est une affection qui engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité est un traitement spécifique du cancer de la prostate à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.

▶ Intérêt de santé publique :

En France, l'incidence du cancer de la prostate est estimée à environ 53 500 nouveaux cas en 2009 et 56 800 nouveaux cas sont attendus en 2012⁸. Il se situe au 1^{er} rang des cancers par sa fréquence, représentant à lui seul 28,5% de l'ensemble des cancers incidents masculins. Son incidence est très faible avant 50 ans, puis augmente progressivement avec l'âge. En 2009, l'âge médian au diagnostic se situait juste avant 70 ans⁹. L'incidence (standardisée monde) a fortement augmenté entre 1980 et 2005 (de 24,8 à 127,1 cas pour 100 000) puis a baissé jusqu'à atteindre 99,4 cas pour 100 000 en 2009. En 2008, la prévalence totale, c'est-à-dire le nombre d'hommes en vie en 2008 et ayant eu un cancer de la prostate au cours de leur vie, était évaluée à environ 508 700 8.

En termes de mortalité, le nombre de décès par cancer de la prostate est estimé à environ 8 900 en 2012. Le cancer de la prostate est la 3^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme et représente 10% de l'ensemble des décès masculins par cancer. En 2009, l'âge médian au décès était de 83 ans. Le taux de mortalité (standardisé monde) par cancer de la prostate a diminué de manière notable entre 1990 et 2009 : il est passé sur cette période de 18,1 à 11,3 cas pour 100 000, soit une baisse de près de 40%⁸.

La survie nette¹⁰ à 5 ans varie avec l'âge et le stade de la maladie au moment du diagnostic. Selon des données américaines, les taux de survie à 5 ans pour les patients diagnostiqués en 1999-2005 sont de 100% pour le stade local ou le stade régional (envahissement ganglionnaire) contre 30,6% pour le stade métastatique¹¹. En France, la survie nette à 5 ans des cancers incidents de la prostate déclarés en Ile-de-France à l'Assurance Maladie à partir des admissions en ALD pour tumeur maligne sur la période 1994-1999 est estimée à 100% pour le stade I¹² 92% pour le stade II, 74% pour le stade III, et 60% au stade IV^{13,14}.

En France, le poids sur la santé publique représenté par le cancer de la prostate est donc important (environ 380 000 DALY Zone Euro A, 2004). Malgré le plus faible nombre de patients diagnostiqués ou évoluant vers un stade métastatique, le poids sur la santé publique de la sous-population de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et susceptible de recevoir ZYTIGA reste modéré en raison de la plus forte mortalité associée.

L'amélioration de la qualité de la prise en charge et de la qualité de vie des patients atteints de cancers constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 49 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies

⁸ INCa .Les cancers en France, Les Données, janvier 2014

<http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/824-les-cancers-en-france-edition-2014>

⁹ Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.

¹⁰ La survie nette est la survie qui serait observée si la seule cause de décès possible était le cancer étudié

¹¹ Horner MJ et al. SEER cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute

http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009

¹² Le stade I correspond aux cancers localisés, les stades suivants (II, III, IV) à des tumeurs de plus en plus invasives

¹³ Observatoire Régional de santé d'Ile-de-France. Epidémiologie des cancers en Ile-de-France. Juin 2006

¹⁴ INCa. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux. Avril 2010

chroniques 2007-2011). Cependant, en l'absence de recueil de données de qualité de vie au long terme avec ZYTIGA, aucune conclusion sur un éventuel apport en termes de qualité de vie ne peut être tirée.

Au vu des résultats actualisés de l'essai de phase III versus placebo montrant une réduction statistiquement significative du risque de décès et du risque de progression radiologique avec abiratérone, il est attendu un impact de l'abiratérone qui peut être qualifié de faible sur la mortalité et de modéré sur la réduction de la morbidité.

L'impact sur la réduction de la mortalité est néanmoins difficile à apprécier compte tenu du fait que 44% des patients du groupe placebo avaient reçu un traitement par ZYTIGA.

Les résultats actualisés ont montré un délai médian avant utilisation des morphiniques pour les douleurs cancéreuses plus long avec ZYTIGA, et sont concordants avec ceux observés lors de l'analyse initiale.

Par ailleurs, la transposabilité des résultats présentés à la pratique clinique paraît acceptable.

Enfin, le mode d'administration oral de ce médicament ainsi que son effet sur l'allongement du délai avant instauration d'une chimiothérapie cytotoxique (gain absolu de 8,4 mois à la 2^{ème} analyse intermédiaire de la survie globale) et donc d'une hospitalisation, pourraient avoir un impact positif sur l'organisation des soins.

L'abiratérone est donc susceptible d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, l'ensemble des données de santé publique présentées permettent de conclure à un impact modéré de l'abiratérone sur la santé publique.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► Il s'agit d'un traitement de première intention après échec de la castration lorsque la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZYTIGA, administré en association à la prednisone ou à la prednisolone, reste important dans le traitement des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au même titre qu'XTANDI (enzalutamide), ZYTIGA (acétate d'abiratérone) administré en association à la prednisone ou à la prednisolone, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité et de tolérance dans le traitement des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

011.3 Population cible

La population cible de ZYTIGA est représentée par les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

La population de patients atteints d'un cancer de la prostate au stade métastatique correspond à deux sous-groupes :

- patients diagnostiqués d'emblée au stade métastatique ;
- patients initialement diagnostiqués au stade localisé ou localement avancé et ayant évolués ultérieurement vers un stade métastatique.

Dans son avis du 12 juin 2013, la population cible avait été estimée à 7200 patients par an par la Commission. Le calcul s'appuyait sur une estimation de l'incidence du cancer de la prostate à 71 577 nouveaux en 2010.

A ce jour, les dernières données publiées de l'INCa⁸ indiquent qu'en France, l'incidence réelle du cancer de la prostate en 2009, a été de 53 500 nouveaux cas. Une estimation à 56 850 nouveaux cas pour l'année 2012 est proposée, et repose sur une hypothèse explicite de stabilité de l'incidence entre 2009 et 2012. Cette estimation, évoquée avec la plus grande réserve des auteurs, ne sera pas retenue, car elle ne peut être considérée comme un chiffre de référence et a été proposée pour pouvoir fournir les estimations « tous cancers ».

Aussi, la population cible est recalculée sur la base d'une incidence de 53 500 nouveaux cas par an selon les étapes suivantes :

Patients diagnostiqués au stade métastatique :

Selon une 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=44 940) ;
- 3% pour les stades localement avancés (n=1 605) ;
- 10% pour les stades métastatiques (n=5 350)

Le nombre de patients avec un cancer de la prostate diagnostiqué d'emblée au stade métastatique peut donc être estimé à 5 350 patients.

Patients au stade localisé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique :

Chez ces patients, le pourcentage de progression vers un stade métastatique à cinq ans est de 5% en cas de stade localisé à la prostate (stade clinique T1 de la classification TNM), et il est compris entre 22 et 32% en cas d'atteinte capsulaire (stade clinique T2)¹⁵. D'après la répartition des stades cliniques au diagnostic, T1 (27%) et T2 (58%), rapportés dans l'étude de l'OPEPS, le pourcentage de progression du stade localisé au stade métastatique serait d'environ 20%.

Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade localisé et progressant vers un stade métastatique peut être estimé à 9 000 patients.

Patients au stade localement avancé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique :

Les tumeurs localement avancées ont un taux de progression vers un stade métastatique de l'ordre de 40% à cinq ans¹⁶. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqués au stade localement avancé et progressant au stade métastatique est estimé à 640 patients.

Au total, le nombre de patients au stade métastatique est estimé à 15 000 patients par an (5 350 + 9 000 + 640).

Patients métastatiques résistants à la castration :

Les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate sont traités à 96% par hormonothérapie soit 19 250 patients traités pour leur cancer de la prostate métastatique. Parmi ceux-ci, 48% deviennent résistants à la castration¹⁷, soit 6 910 patients métastatiques résistants à la castration.

¹⁵ Avancès C. Cancer de la prostate: la maladie localisée. Médecine Nucléaire. 2008 ; 32 : 46-50

¹⁶ Soulié M et al. Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. Cancer/Radiothérapie. 2010 ; 14 : 493-499

¹⁷ Avis de la CT sur JEVTANA 2011

Patients métastatiques résistants à la castration asymptomatiques ou peu symptomatiques :

Parmi les patients atteints de cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et naïfs de chimiothérapie, 78% des patients sont asymptomatiques ou peu symptomatiques¹⁸, soit 5 400 patients.

Conclusion

Sur ces bases, la population cible de ZYTIGA est désormais estimée à 5 400 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de ZYTIGA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association à la prednisone ou prednisolone dans la traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100%**

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement de ZYTIGA.

A noter que le laboratoire a l'intention de commercialiser des comprimés pelliculés à 500 mg (fin 2016, début 2017).

¹⁸ Etude KANTAR Health. Prise en charge des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration par les urologues et les oncologues. Rapport d'étude. Octobre 2012