



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION

7 juillet 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	STRUCTOVIAL , solution d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire
Modèles et références retenus :	Boîte de 1 et de 3 seringues
Fabricant :	CROMA PHARMA GmbH (Autriche)
Demandeur :	PIERRE FABRE MEDICAMENT (France)
Données disponibles :	Une étude spécifique de STRUCTOVIAL réalisée par le demandeur dans le cadre de la demande d'étude post-inscription émise par la CEPP pour le renouvellement d'inscription (avis de la CEPP du 25 octobre 2006) : étude de non-infériorité de STRUCTOVIAL comparé à SYNVISCO chez 236 patients, suivis pendant 24 semaines.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique des acides hyaluroniques dans le traitement symptomatique de la gonarthrose, - l'intérêt de santé publique rendu compte tenu du caractère de gravité et de la fréquence de cette pathologie.
Indications :	Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Eléments conditionnant le SR :	- Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. - Modalités de prescription et d'utilisation : La prise en charge est assurée dans la limite d'un traitement composé de trois injections à une semaine d'intervalle maximum par an et par genou. La prescription et la réalisation de ces injections doivent être réalisées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation. Les conditions d'utilisation et de prise en charge des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique doivent être spécifiées sur les documents d'information du produit.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose inscrits sur la LPP.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'en février 2013 La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations se réserve le droit de réévaluer l'ensemble des acides hyaluroniques inscrits sur la LPPR en 2013.

Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	90 000 à 230 000

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

Le renouvellement d'inscription a été conditionné à la démonstration de l'efficacité par un essai clinique réalisé selon une méthode rigoureuse, conforme aux exigences françaises et internationales actuelles.

Cet essai doit être réalisé en double insu, randomisé versus placebo (essai de supériorité) ou, à défaut, versus un acide hyaluronique (essai de non infériorité) de référence qui a fait la preuve de son efficacité par une étude clinique contrôlée randomisée versus placebo, avec un critère principal bien précisé (servant de base au calcul du nombre de patients), évaluant l'amélioration de la douleur ou de la fonction, sur une période de suivi significative (minimum 6 mois), et sur un échantillon mathématiquement suffisant de patients (avis de la CEPP du 06 avril 2005, modifié le 25 octobre 2006).

■ Modèles et références

Boîte de 1 et de 3 seringues.

■ Conditionnement

STRUCTOVIAl est présenté en boîte d'une ou de trois seringues, chaque seringue contenant une dose minimale d'acide hyaluronique supérieure à 15 mg.

■ Applications

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

« Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ».

Historique du remboursement

- Première demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR.

- Quatorze solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique sont inscrites sur la LPPR sous nom de marque. Une solution qualifiée de médicament est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables (HYALGAN).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification le 28/10/2004 par TÜV SUD Product Service (0123), Allemagne.

■ Description

Solutions visco-élastiques d'acide hyaluronique physiologique tamponnée, stérile et apyrogène, dont l'acide hyaluronique est issu de fermentation bactérienne utilisant un milieu ne comportant pas de dérivé d'origine animale. Le poids moléculaire est compris entre 2,2 et 2,7 millions de daltons et la concentration est de 10 mg/ml.

STRUCTOVIAl est injecté par voie intra-articulaire à l'aide d'une aiguille de taille appropriée à raison d'une injection par semaine pendant 3 semaines.

■ **Fonctions assurées**

Viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques.

■ **Acte ou prestation associée**

Acte inscrit à la CCAM, code NZLB001.

Service Rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique, de compensation du handicap / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Une étude¹ spécifique de STRUCTOVIOL est fournie pour étayer la demande de renouvellement d'inscription :

L'étude a été réalisée par le demandeur dans le cadre de la demande d'étude post-inscription émise par la CEPP pour le renouvellement d'inscription². Le rapport d'étude est soumis.

Cette étude clinique multicentrique vise à démontrer la non-infériorité de STRUCTOVIOL comparé à SYNVISCO sur l'amélioration des signes fonctionnels de la gonarthrose à 24 semaines.

La réduction moyenne de l'index de Lequesne à 24 semaines par rapport à l'état basal est de 4,67 +/- 0,27 pour le groupe STRUCTOVIOL (n=119) et de 4,54 +/- 0,28 pour le groupe SYNVISCO (n=117), sur la population en per-protocole. La différence d'effet entre les deux traitements est de 0,132 [-0,598 ; 0,861]. La limite inférieure de l'intervalle de confiance (-0,598) étant supérieure à la marge de non infériorité prédéfinie (-1,25), l'hypothèse de non-infériorité de STRUCTOVIOL est montrée. L'analyse secondaire en intention de traiter conduit à la même conclusion (différence d'effet : -0,069 [-0,753 ; 0,614] p=0,8418) sans différence significative entre les 2 groupes de traitement.

Cette étude répond à la demande de la CEPP pour le renouvellement d'inscription². La non-infériorité de STRUCTOVIOL est démontrée sur l'analyse en per-protocole et en intention de traiter.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique et de compensation du handicap

La prise en charge médicale des patients atteints de gonarthrose repose sur :

- Traitements non médicamenteux : perte de poids, exercice physique, chaussures et semelles, orthèses et cannes...
- Traitements médicamenteux : traitements symptomatiques (antalgiques, AINS ou opioïdes faibles), traitement de fond (anti-arthrosiques d'action lente)
- Traitements locaux : injections intra-articulaires de corticoïdes, lavage articulaire, viscosupplémentation
- Traitements chirurgicaux conservateurs ou non.

Les traitements sont, en général, associés.

L'American College of Rheumatology³ propose la viscosupplémentation pour les patients qui ne répondent pas aux traitements non pharmacologiques ou aux antalgiques.

Selon le groupe EULAR (European League Against Rheumatism)⁴, la viscosupplémentation serait indiquée avant la chirurgie non conservatrice.

¹ Rapport d'étude P. FABRE, décembre 2008 - Comparative study of efficacy and safety of F60027 and Hylan G-F20 in patients with symptomatic osteoarthritis of the knee. A multicentre, randomized, double-blind, parallel-group study.

² Avis de la CEPP du 25 octobre 2006 sur les solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injections intra-articulaires, de hauts poids moléculaires

³ ACR recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee 2000;43:1905-1915

⁴ Jordan KM et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62 :1145-1155

Les recommandations Osteoarthritis Research International⁵ (OARSI) de 2008 rappelle que l'optimisation de la prise en charge des patients atteints de gonarthrose nécessite une combinaison de traitements non-pharmacologiques et pharmacologiques.

Comparaison avec les corticoïdes en injection intra-articulaire :

Les circonstances de prescription des corticoïdes injectables sont différentes de celles d'un acide hyaluronique. Les corticoïdes sont prescrits en cas d'épisodes aigus congestifs avec épanchement intra-articulaire. Cette situation ne correspond pas à des circonstances optimales pour réaliser un traitement par viscosupplémentation.

Comparaison avec des AINS administrés par voie orale :

La viscosupplémentation et la prise d'AINS sont deux traitements symptomatiques de la gonarthrose. Selon les auteurs d'une méta-analyse réalisée en 2003 étudiant les acides hyaluroniques, l'efficacité des AINS et celle des acides hyaluroniques seraient comparables dans le traitement de la gonarthrose.

Dans ce sens, ils représentent des alternatives respectives dans la prise en charge de la douleur du genou arthrosique. Cependant, la viscosupplémentation se situerait plutôt en troisième intention après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS et ne concerne pas les mêmes patients.

Quatre méta-analyses concernant les acides hyaluroniques sont disponibles :

- Deux méta-analyses^{6,7} concluent à une efficacité modérée des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose.
- Une troisième méta-analyse⁸ (2006) conclut à l'efficacité des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose (effets bénéfiques sur la douleur, la fonction et l'évaluation globale du patient) tout en précisant que l'ampleur de l'effet varie, entre autre, en fonction des produits et du protocole des études ; les auteurs concluent qu'il faut rester prudent avant de conclure quant à la valeur relative des différents produits de cette classe.
- Une méta-analyse⁹ de 2007 conclut à l'absence de supériorité de SYNVISCO, en termes d'efficacité, par rapport aux acides hyaluroniques standards et à un risque plus élevé d'effets indésirables associés à SYNVISCO.

STRUCTOVIOL fait partie des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire.

La place de la viscosupplémentation dans la stratégie thérapeutique n'est pas complètement définie. Elle correspond le plus souvent à un traitement de 3^{ème} intention après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS. Le choix du traitement est fonction du patient notamment de son âge et des éventuelles pathologies associées. Chez un patient pour lequel la chirurgie et/ou le traitement médicamenteux n'est pas envisageable, la viscosupplémentation peut constituer une alternative.

Compte tenu des données fournies, la Commission estime que STRUCTOVIOL a un intérêt thérapeutique dans le traitement de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

⁵ Zhang W et al. University of Edinburgh, Osteoarticular Research Group, The Queen's Medical Research Institute, 47 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4TJ, United Kingdom. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage. 2008 Feb;16(2):137-62

⁶ Lo et al. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. JAMA 2003 ;290 (23) :3115-21

⁷ Wang et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Joint Surg Am. 2004 ;86-A(3) :538-45

⁸ Bellamy et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006 April 19 (2) :CD005321

⁹ Reichenbach et al. Hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee : a systematic review and meta-analysis. Arthritis and Rheum 2007 ; 57 (8) : 1410-18

2. Intérêt de santé publique rendu

2.1 Gravité de la pathologie

L'arthrose est une affection chronique dégénérative du cartilage des articulations. L'évolution de cette affection se caractérise par les symptômes suivants : douleur, craquements, raideur.

L'arthrose peut conduire à une gêne fonctionnelle et à des déformations. Coxarthrose et gonarthrose sont responsables d'une diminution de la qualité de vie et leur retentissement psychologique est important.

L'arthrose est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et est susceptible d'entraîner un handicap.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'arthrose touche essentiellement les personnes de plus de 60 ans, et plus fréquemment les femmes (2 femmes pour un homme).

Selon les données de l'enquête française Santé et Protection Sociale 2006¹⁰, 9,6 % des hommes et 17,3 % des femmes déclarent avoir de l'arthrose. A partir de l'estimation INED de la population française de plus de 15 ans au 1^{er} janvier 2008, la population de patients atteints d'arthrose peut être estimée à environ 6,9 millions d'individus.

Une enquête épidémiologique française sur l'arthrose (congrès français de rhumatologie – novembre 2001) a été réalisée en 2000 auprès de 5 000 médecins (90% de généralistes et 10% de rhumatologues). Au total, 10 412 patients atteints d'arthrose ont été inclus, dont 84,5% avaient un diagnostic clinique et radiologique d'arthrose. Dans 31,5% des cas, le genou était touché.

En reprenant l'estimation de 6,9 millions pour la population de patients atteints d'arthrose, on peut estimer le nombre actuel de sujets atteints de gonarthrose en France à 1,8 millions de sujets.

D'après les données 2000 de l'Organisation Mondiale pour la Santé, la prévalence de la gonarthrose dans la population générale de plus de 15 ans est de 2,1% chez les hommes et 4,93% chez les femmes. Cette source permet d'estimer le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France en 2008 à 1,8 millions.

Une enquête épidémiologique pilote¹¹ menée en 2005 en Bretagne et dans les Alpes Maritimes estime la prévalence de la gonarthrose symptomatique à 7,6% de la population âgée de 40 à 75 ans. En extrapolant ce résultat à l'ensemble de la population française, le nombre de sujets âgés de 40 à 75 ans atteints de gonarthrose symptomatique peut être estimé à 1,9 millions en 2008.

D'autre part, selon l'enquête Santé et Protection Sociale 2006, 23,2 % des personnes de plus de 65 ans déclarent avoir une arthrose du genou. La population de patients atteints de gonarthrose de plus de 65 ans représenterait donc environ 2,3 millions de personnes.

Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 1,8 et 2,3 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France.

2.3 Impact

L'acide hyaluronique STRUCTOVIAL répond à un besoin déjà couvert.

Le traitement par viscosupplémentation dans la gonarthrose présente un intérêt de santé publique compte tenu du caractère de gravité et de la prévalence de cette pathologie.

¹⁰ IRDES, Enquête Santé Protection Sociale 2006

¹¹ Roux C. et al. Screening for hip and knee osteoarthritis in the general population: predictive value of a questionnaire and prevalence estimates. Ann Rheum Dis. 2008 ; 67(10): 1406-11

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Rendu de STRUCTOVIAL est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale dans les mêmes indications et conditions de prescription et d'utilisation que celles des autres solutions d'acide hyaluronique déjà inscrites.

Eléments conditionnant le Service Rendu

- **Spécifications techniques minimales**

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

- **Modalités d'utilisation et de prescription**

La prise en charge est assurée dans la limite d'un traitement composé de trois injections à une semaine d'intervalle maximum par an et par genou.

La prescription et la réalisation de ces injections doivent être réalisées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation.

Les conditions d'utilisation et de prise en charge des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique doivent être spécifiées sur les documents d'information du produit.

Amélioration du Service Rendu

Compte tenu des données disponibles, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) de STRUCTOVIAL par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose inscrits sur la LPP.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Durée d'inscription proposée : jusqu'en février 2013

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations se réserve le droit de réévaluer l'ensemble des acides hyaluroniques inscrits sur la LPPR en 2013.

Population cible

La population cible des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique correspondant aux indications retenues est difficile à estimer.

Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 1,8 et 2,3 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France (cf. chapitre 2.2 « Epidémiologie de la pathologie »).

La population cible des acides hyaluroniques est la population atteinte de gonarthrose, après échec des antalgiques, et échec ou intolérance aux AINS, et avant recours à la chirurgie non conservatrice. De l'avis d'experts, celle-ci représenterait 5 à 10% des sujets traités pour gonarthrose.

Ainsi, la population cible des solutions d'acide hyaluronique peut être estimée en 2008 entre 90 000 et 230 000 sujets.

A titre indicatif, selon les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), le traitement chirurgical de la gonarthrose a représenté 69 552 actes en 2006.

Le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France est estimé entre 1,8 et 2,3 millions. La population cible des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique utilisées dans le traitement de la gonarthrose serait de l'ordre de 90 000 à 230 000 sujets.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Rapport d'étude P. FABRE, décembre 2008 - Comparative study of efficacy and safety of F60027 and Hylan G-F20 in patients with symptomatic osteoarthritis of the knee. A multicentre, randomized, double-blind, parallel-group study.
Type de l'étude	Multicentrique, randomisée, en double aveugle (le patient et l'évaluateur n'avaient pas connaissance du traitement administré), groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Novembre 2007 à juin 2008.
Objectifs de l'étude	Démontrer la non-infériorité de F60027 en comparaison à Hylane G-F20 sur l'amélioration des signes fonctionnels de la gonarthrose à 24 semaines.
METHODE	
Critères d'inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> : - Homme ou femme âgés de 50 à 75 ans, - ostéoarthrose fémoro-tibiale médiane ou latérale du genou évolutive depuis plus de 6 mois, - un score global de la douleur ≥ 40 sur une échelle VAS de 100mm, - un index de Lequesne > 7, - un grade II ou III suivant la classification radiologique de Kellgren et Lawrence dans les 12 mois précédant l'inclusion, - une absence d'efficacité des antalgiques, des AINS, ou une intolérance à ces médicaments. <u>Critères de non inclusion</u> : - gonarthrose fémoro-patellaire symptomatique isolée, - chirurgie du genou, - antécédents de traitement anti-arthrosique d'action lente ou par complément alimentaire à visée anti-arthrosique, de traitement par corticoïdes par voie générale, d'infiltration de corticoïdes ou d'acide hyaluronique dans le genou.
Cadre et lieu de l'étude	20 centres.
Produits étudiés	- F60027 : STRUCTOVIAL / SYNOCROM 10 mg/ml de hyaluronate de sodium : 3 injections consécutives à une semaine d'intervalle - hylane G-F 20 : SYNVISIC 8 mg/ml d'acide hyaluronique réticulé : 3 injections consécutives à une semaine d'intervalle En cas de crise, les patients étaient autorisés à prendre du paracétamol sauf dans les 12 heures précédents chaque visite. Dans le cas où le paracétamol s'avérait insuffisant, un AINS pouvait être prescrit sauf dans les 2 jours précédents chaque visite.
Critère de jugement principal	Variation moyenne de l'index de Lequesne (score de 0 à 24 points classé en 5 degrés de sévérité ; de 1 à 4 points, handicap léger ; 14 points et plus, handicap extrême) à 24 semaines.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<u>Efficacité</u> - variation du score global de la douleur sur une échelle de 100 mm à 24 semaines, - pourcentage de répondeurs selon les critères OARSI-OMERACT à la semaine 12 et à la semaine 24, - évolution moyenne des scores d'évaluation globale par le patient et par l'investigateur à la semaine 12 et à la semaine 24, - évolution des scores moyens de la composante physique et mentale du SF12 à la semaine 12, et la semaine 24, - Consommation d'analgésiques (incluant les AINS) à 24 semaines. <u>Tolérance</u> - pourcentage de patients rapportant au moins un effet indésirable.
Taille de l'échantillon	Etude de non-infériorité : Ecart-type estimé à 2,6 ; Limite de non-infériorité : 1,25 ; Risque alpha de 0,025 ; Puissance de 90% ; Taux d'abandon de 25% ; = soit 250 patients à inclure.
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée par un serveur vocal. Séquence de randomisation non décrite.
Méthode d'analyse des résultats	Sur population en per-protocole (non-infériorité du critère principal) et sur population en Full Analysis Test (FAS) (population de patients randomisés et pour lesquels au moins une évaluation du critère principal était disponible).

RESULTATS																					
Nombre de sujets analysés	<table><tr><td>nombre de patients</td><td>F60027</td><td>hylane G-F 20</td><td>total</td></tr><tr><td>patients randomisés</td><td>139</td><td>140</td><td>279</td></tr><tr><td>patients PP</td><td>119</td><td>117</td><td>236</td></tr><tr><td>patients FAS</td><td>138</td><td>138</td><td>276</td></tr><tr><td>nombre d'arrêts prématurés</td><td>7</td><td>7</td><td>14</td></tr></table>	nombre de patients	F60027	hylane G-F 20	total	patients randomisés	139	140	279	patients PP	119	117	236	patients FAS	138	138	276	nombre d'arrêts prématurés	7	7	14
nombre de patients	F60027	hylane G-F 20	total																		
patients randomisés	139	140	279																		
patients PP	119	117	236																		
patients FAS	138	138	276																		
nombre d'arrêts prématurés	7	7	14																		
Durée du suivi	24 semaines																				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td>caractéristiques</td><td>F60027 (n=119)</td><td>hylane G-F 20 (n=117)</td><td>Total (n=236)</td></tr><tr><td>âge (ans)</td><td>64,5 +/- 7,1</td><td>63,0 +/- 6,6</td><td>63,8 +/- 6,9</td></tr><tr><td>sexe féminin</td><td>87 (73,1%)</td><td>93 (79,5%)</td><td>180 (76,3%)</td></tr><tr><td>index de masse corporelle (kg/m2)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> </td></tr></table>	caractéristiques	F60027 (n=119)	hylane G-F 20 (n=117)	Total (n=236)	âge (ans)	64,5 +/- 7,1	63,0 +/- 6,6	63,8 +/- 6,9	sexe féminin	87 (73,1%)	93 (79,5%)	180 (76,3%)	index de masse corporelle (kg/m2)							
caractéristiques	F60027 (n=119)	hylane G-F 20 (n=117)	Total (n=236)																		
âge (ans)	64,5 +/- 7,1	63,0 +/- 6,6	63,8 +/- 6,9																		
sexe féminin	87 (73,1%)	93 (79,5%)	180 (76,3%)																		
index de masse corporelle (kg/m2)																					

	5 patients par groupe (3,6% des patients de chaque groupe) ont rapporté des réactions locales au site d'injection ou des douleurs au site d'injection. Des effets indésirables liés au traitement ont été rapportés pour 56 patients (40,3%) du groupe F60027 et 60 patients (42,9%) du groupe Hylane G-F 20. La majorité des effets indésirables étaient en lien avec la gonarthrose ou une maladie intercurrente du patient. Peu d'effets indésirables étaient qualifiés de sévères, ou en lien avec le traitement. Aucun effet n'a entraîné l'arrêt du traitement.
--	---