



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Septembre 2017

Médicament	sélexipag (Uptravi)
Indication	Le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) idiopathique, de l'HAP héréditaire, de l'HAP liée à un trouble du tissu conjonctif et de l'HAP liée à une cardiopathie congénitale afin de freiner l'évolution de la maladie chez l'adulte de classe fonctionnelle II ou III de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Comprimés à 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1 000 µg, 1 200 µg, 1 400 µg et 1 600 µg destinés à l'administration par la voie orale
Date de l'avis de conformité	Le 20 janvier 2016
Fabricant(s)	Actelion Pharmaceutiques Canada inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) est une maladie de la vasculature pulmonaire rare, incapacitante, évolutive et potentiellement mortelle qui se caractérise par la prolifération vasculaire et le remodelage des petites artères pulmonaires. Elle peut entraîner l'insuffisance du cœur droit et le décès prématuré. L'HAP s'entend de l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mm Hg¹. Les quatre formes principales d'HAP classées dans le groupe 1 sont l'HAP idiopathique, l'HAP héréditaire ou familiale, l'HAP provoquée par un médicament, une drogue ou une toxine et l'HAP associée à une autre affection comme une maladie du tissu conjonctif, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'hypertension portale, une cardiopathie congénitale ou la schistosomiase². L'essoufflement (dyspnée), la fatigue, la faiblesse, la douleur thoracique, des sensations ébrieuses et l'évanouissement, l'œdème et les ascites en sont les symptômes. L'HAP a d'énormes répercussions sur le malade et ses aidants. Les activités de la vie quotidienne sont vite difficiles et épuisantes, et le malade perd peu à peu son autonomie. Le traitement peut freiner l'évolution de la maladie, atténuer les symptômes et faciliter l'exécution de certaines tâches, mais la maladie demeure incurable.

Santé Canada a déjà autorisé la mise en marché de huit options thérapeutiques de pointe de quatre classes de médicaments, indiquées dans le traitement de l'HAP du groupe 1 :

- des analogues de la prostacycline (époprosténol, tréprostinil);
- des antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) (bosentan, ambrisentan, macitentan);
- des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) (sildénafil, tadalafil);
- un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (riociguat).

En 2014, l'ACMTS a procédé à un examen thérapeutique dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité comparatives des traitements pharmacologiques de l'HAP et d'en déterminer la rentabilité³.

À la lumière de cet examen et des observations de groupes de patients, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS a recommandé ce qui suit :

- Le sildénafil ou le tadalafil dans le traitement de première intention de l'adulte atteint d'HAP en classe fonctionnelle II ou III.
- L'adjonction d'un autre médicament (traitement combiné) lorsqu'un seul médicament ne parvient pas à maîtriser la maladie⁴.

Le sélexipag est un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline (récepteur IP), distinct sur le plan structural et pharmacologique de la prostacycline et de ses analogues, qui s'administre par la voie orale. La dose initiale recommandée est de 200 µg deux fois par jour. Elle augmente à coup de 200 µg deux fois par jour à intervalles hebdomadaires habituellement jusqu'à la limite de la tolérance ou jusqu'à la maîtrise médicale de la maladie, mais pas au-delà de 1 600 µg deux fois par jour.

Indication à l'étude
Le traitement au long cours de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) idiopathique, de l'HAP héréditaire, de l'HAP liée à un trouble du tissu conjonctif et de l'HAP liée à une cardiopathie congénitale afin de freiner l'évolution de la maladie chez l'adulte de classe fonctionnelle II ou III de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).
Critère de remboursement demandé par le promoteur
Conformément à l'indication

L'objectif de la présente revue systématique consiste à évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du sélexipag dans le traitement de l'HAP chez l'adulte de classe fonctionnelle II ou III de l'Organisation mondiale de la santé.

Résultats et interprétation

Études retenues

Les preuves examinées dans le cadre de la revue systématique proviennent d'un essai clinique à répartition aléatoire, comparatif avec placebo, au déroulement dicté par les événements et au plan séquentiel par groupes, mené auprès de patients atteints d'HAP symptomatique. Les participants, les médecins traitants et les chercheurs qui évaluent le principal paramètre d'intérêt ne connaissent pas le traitement. L'essai clinique a pour objectif de démontrer l'effet du sélexipag sur le délai de premier incident de morbidité/mortalité (principal paramètre composite d'intérêt) chez des patients atteints d'HAP. Les 1 156 participants, dont l'état correspond pour la plupart à la classe fonctionnelle II ou III de l'OMS, sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans les groupes du sélexipag et du placebo, à une dose qui augmente jusqu'au maximum toléré (gamme de 200 à 1 600 µg deux fois par jour). Le traitement à l'étude est employé seul ou en appoint à une monothérapie ou à une bithérapie de fond à dose stable (inhibiteur de la PDE5 ou ARE). La durée de traitement médiane est de 70,7 semaines dans le groupe du sélexipag et de 63,7 semaines dans le groupe du placebo.

Pour la majorité, les participants sont des femmes (80 %), ils sont atteints d'HAP idiopathique (56 %), ils font partie de la classe fonctionnelle II (46 %) ou III (53 %) de l'OMS, et la période moyenne depuis le diagnostic est d'un peu plus de deux ans. Dans une proportion de 80 %, les participants sont traités pour l'HAP par un ou deux médicaments à une dose stable au début de l'étude [REDACTED] sont du Canada. Les groupes sont équilibrés du point de vue des facteurs pronostiques, mais [REDACTED] des patients du groupe du sélexipag et [REDACTED] du groupe du placebo commencent un traitement concomitant de l'HAP (p. ex. inhibiteur de la PDE5 ou ARE) durant l'étude; cela peut être à l'origine d'un biais lié à la nature du traitement. Il est impossible de déterminer précisément la direction du biais, mais si [REDACTED]

Le principal résultat d'intérêt de l'étude GRIPHON est le délai de premier incident de morbidité ou de mortalité, confirmé par le comité chargé de cette tâche, survenant jusqu'à sept jours après la dernière dose du médicament à l'étude. Ce paramètre composite comprend la mortalité toutes causes confondues et la morbidité liée à l'HAP, notamment l'évolution ou l'aggravation de la maladie menant à l'hospitalisation, à l'instauration d'un traitement parentéral par prostanoloïde ou de l'oxygénothérapie à long terme, à la greffe de poumon ou à une septostomie auriculaire par ballonnet. L'évolution de la maladie s'entend d'une diminution minimale de 15 % de la distance franchie au test de marche de six

minutes (TM6M) par rapport à la distance initiale accompagnée d'un passage à la classe fonctionnelle suivante ou de la nécessité d'un traitement supplémentaire de l'HAP. Les paramètres d'intérêt secondaire sont analysés conformément au plan d'analyse statistique hiérarchique.

Un grand nombre de patients ont cessé le traitement avant la fin de l'étude; la proportion des abandons de traitement est légèrement moindre dans le groupe du sélexipag (49 %) que dans le groupe du placebo (55 %).

Le sélexipag est indiqué en monothérapie, bithérapie ou trithérapie de l'HAP. L'étude autorise le traitement par un ARE ou un inhibiteur de la PDE5 à une dose stable, qu'il soit déjà en place ou que le traitement commence durant l'étude. La population à l'étude est hétérogène quant au nombre et au type de médicaments concomitants destinés au traitement de l'HAP, et l'essai clinique n'est pas précisément conçu pour comparer la monothérapie à la bithérapie ou à la trithérapie. Donc, sous cet aspect des traitements concomitants, on ne sait pas vraiment dans quel groupe de patients les résultats sont applicables.

Efficacité

L'occurrence des décès en tant que premiers incidents d'intérêt, toutes causes confondues, jusqu'à sept jours après la dernière dose du médicament à l'étude est [REDACTED] dans le groupe du sélexipag [REDACTED] que dans le groupe du placebo [REDACTED]. Il est difficile d'interpréter cette analyse des décès, car le principal paramètre d'intérêt, composite, englobe des événements concurrents. Plusieurs autres analyses des décès portent sur 100 patients du groupe du sélexipag et 105 patients du groupe du placebo qui décèdent avant la fin de l'étude (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,97, intervalle de confiance [IC] à 99 % de 0,68 à 1,39).

Le nombre annualisé d'hospitalisations toutes causes confondues est de [REDACTED] dans le groupe du sélexipag et de [REDACTED] dans le groupe du placebo. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes quant au taux d'hospitalisation global ou au nombre de jours à l'hôpital après ajustement des taux selon la période cumulée à l'étude à l'échelon des groupes.

En tout et pour tout, 140 patients (24,4 %) traités par le sélexipag et 212 patients (36,4 %) du groupe de placebo voient la maladie s'aggraver (morbidité ou mortalité; principal paramètre composite d'intérêt). Les résultats au sujet du principal paramètre d'intérêt tiennent surtout à l'hospitalisation pour cause d'HAP et à l'évolution de la maladie. Le RRI du principal résultat d'intérêt dans le groupe du sélexipag comparativement au groupe du placebo est de 0,61 (IC à 99 % de 0,46 à 0,81). Cela correspond à une réduction relative du risque de 39 % et à une réduction absolue du risque de 12 % (voir le tableau 1). Selon le devis séquentiel par groupes de l'étude, le taux d'erreur de type 1 unilatéral par famille pour les paramètres d'intérêt principal et secondaire est de 0,005 en fonction d'un plan d'analyse hiérarchique conditionnel.

La semaine 26, l'état de 444 patients sur les 571 (77,8 %) du groupe du sélexipag et de 430 patients sur les 574 (74,9 %) du groupe du placebo ne s'est pas aggravé (selon la classe fonctionnelle de l'OMS) (rapport de cotes [RC] de 1,16; IC à 99 % de 0,81 à 1,66, $p = 0,19$). Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur le plan de l'aggravation de l'état selon la classe fonctionnelle de l'OMS, donc l'analyse statistique s'arrête là conformément au plan d'analyse hiérarchique établi. La distance franchie au TM6M est le premier des paramètres d'intérêt secondaire à être analysé selon la hiérarchie analytique. L'augmentation de cette distance due au sélexipag est statistiquement significative comparativement à celle due au placebo (différence médiane de variation de la distance de 12 m), mais

cette différence est inférieure à l'écart minimal d'importance clinique estimatif de 33 m (voir l'annexe 5). L'étude GRIPHON évalue les changements symptomatiques, la capacité fonctionnelle et la qualité de vie d'un sous-groupe de patients à l'aide du questionnaire Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). Elle n'analyse que la variation des scores des échelles de symptômes et de l'essoufflement. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le sélexipag et le placebo sur ces plans. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le sélexipag et le placebo quant à la dyspnée mesurée à l'aide de l'indice de dyspnée Borg.

Effets néfastes

La plupart des participants de l'étude GRIPHON ont subi un incident indésirable, et les manifestations indésirables pour lesquelles la différence d'incidence entre le sélexipag et le placebo est de 5 % ou plus sont la céphalée, la diarrhée, la douleur à la mâchoire, la nausée, la myalgie, le vomissement, la douleur aux extrémités et la bouffée congestive. Les incidents indésirables liés à l'utilisation d'une prostacycline comme la céphalée, la diarrhée, la nausée, la douleur à la mâchoire, la myalgie, la douleur aux extrémités, les vomissements et les bouffées vasomotrices sont plus fréquents durant la phase d'adaptation posologique que durant la phase d'entretien.

Pour ce qui est des incidents indésirables graves, 252 patients (44 %) du groupe du sélexipag et 272 patients (47 %) du groupe du placebo en ont subi. Outre l'aggravation de l'HAP, les incidents indésirables graves les plus fréquents sont l'insuffisance ventriculaire droite, la pneumonie, la dyspnée, la syncope et la fibrillation auriculaire, et le taux de ces incidents est semblable dans les deux groupes.

Les abandons de traitement sont moins nombreux dans le groupe du sélexipag (32 %) que dans le groupe du placebo (37 %). L'écart est dû principalement à l'aggravation de l'HAP (voir le tableau 1).

Dans l'ensemble, 182 patients (32 %) du groupe du sélexipag et 214 patients (37 %) du groupe du placebo abandonnent le traitement prévu à l'étude pour cause d'effets indésirables. Les incidents indésirables menant le plus fréquemment à l'abandon de traitement dans le groupe du sélexipag (incidents pour lesquels la différence entre les groupes du sélexipag et du placebo est > 1 %) sont la céphalée (3 %), la diarrhée (2 %) et la nausée (2 %). Huit patients du groupe du sélexipag présentent une hyperthyroïdie, motif d'abandon de traitement pour un patient.

Place du médicament dans le traitement

Le clinicien expert consulté par le PCEM souligne les besoins à combler pour ce groupe de patients, notamment en ce qui a trait :

1. aux symptômes persistants et à la morbidité et à la mortalité considérables en dépit d'un traitement combiné vigoureux;
2. à l'absence d'options thérapeutiques en cas de persistance des symptômes chez le patient pour qui la prostacycline par la voie intraveineuse est impensable⁵.

Le clinicien expert est d'avis que le sélexipag pourrait combler ces deux besoins, qu'il a une place dans la pharmacothérapie de l'HAP. Les données de l'étude GRIPHON donnent à penser que le sélexipag freine l'aggravation clinique chez des patients représentatifs des patients traités par les spécialistes dans le domaine au Canada. Il est impossible de tirer une conclusion quant à l'efficacité et à l'innocuité relatives du sélexipag comparativement à d'autres médicaments parce qu'aucune étude ne les compare directement ou indirectement.

Le clinicien expert estime que, dans la pratique, le sélexipag ne remplacerait pas la prostacycline administrée par la voie intraveineuse lorsqu'elle est indiquée et que le patient peut se prêter à ce traitement. Il ajoute qu'en raison de la complexité de son administration et du monitoring, le médicament n'est probablement pas une option dans le traitement de première intention.

Il s'adresserait aux patients qui en monothérapie ou en bithérapie n'atteignent pas les objectifs thérapeutiques fixés. Il peut s'agir du patient de la classe NYHA II ou III pour qui il n'est pas nécessaire encore de passer à une prostacycline par la voie intraveineuse; le sélexipag serait alors une option au même titre que les autres médicaments oraux lorsque vient le temps de prendre cette décision. Il pourrait être utile également chez le patient qui n'est pas candidat à la prostacycline par la voie intraveineuse, comme le patient à un stade avancé de l'OMS (3B ou 4) ou celui présentant une contreindication d'ordre cognitif, physique ou médical au cathétérisme intraveineux à demeure au long cours. De tels cas représentent un très petit pourcentage des patients; cependant, l'essai clinique examiné n'offre pas de preuves sur les résultats dans ce sous-groupe en particulier.

Outre ce qui se fait habituellement, il n'y a pas d'autres tests diagnostiques nécessaires avant de prescrire ce médicament. Le monitoring et l'adaptation posologique sont complexes, mais grâce aux programmes de soutien offerts aux patients, beaucoup peut être fait à distance.

Les obstacles à la prescription relèvent principalement de la tolérance au médicament dont les effets indésirables sont considérables et de même nature que ceux des médicaments qui empruntent la voie des prostacyclines.

Conclusion

Selon les résultats d'un ECR, le sélexipag allonge le délai d'aggravation clinique (paramètre d'intérêt composite) dans une mesure statistiquement significative et d'importance clinique comparativement au placebo chez des patients atteints d'HAP qui n'ont pas tous le même traitement de fond ou qui ne sont pas traités encore pour l'HAP. Du point de vue de la distance franchie au test de marche de six minutes, le sélexipag ne procure pas d'amélioration importante sur le plan clinique comparativement au placebo. Il n'y a pas de données probantes concluantes quant à l'effet du sélexipag sous les angles de la mortalité en général, de la mortalité liée à l'HAP, des hospitalisations, du passage d'une classe fonctionnelle de l'OMS à une autre, de la qualité de vie liée à la santé, des symptômes d'HAP, de l'essoufflement ou de la dyspnée, comparativement au placebo.

Les résultats de l'étude GRIPHON laissent entrevoir que des patients cesseraient le traitement par le sélexipag pour cause de céphalée, de diarrhée ou de nausée. Les incidents indésirables liés à l'utilisation d'une prostacycline, comme la céphalée, la diarrhée, la nausée, la douleur à la mâchoire, la myalgie, la douleur aux extrémités, les vomissements et les bouffées vasomotrices, seront probablement plus fréquents durant la phase d'adaptation posologique que durant la phase d'entretien.

Les données dont nous disposons sont lacunaires sous certains aspects importants. Les participants de l'étude GRIPHON n'ont pas forcément le même traitement de fond, certains ne sont pas traités encore pour l'HAP, de sorte que l'incertitude demeure quant à la possibilité de généraliser les résultats de l'étude. Nous n'avons pas repéré de sources de preuves qui auraient permis d'évaluer l'effet relatif du sélexipag par rapport à d'autres médicaments oraux ou à des analogues de la prostacycline dans le traitement de l'HAP.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Paramètre	Étude GRIPHON		
	Sélexipag N=574	Placébo N=582	
Exposition médiane au traitement à l'étude en semaines (gamme)	70,7 (0,3-217)	63,7 (0,7-192)	
Principal paramètre d'intérêt (composite), n(%)	140 (24,4)	212 (36,4)	RRI : 0,61 (IC à 99 % de 0,46 à 0,81); p<0,0001
Mortalité toutes causes confondues jusqu'à 7 jours après la fin du traitement, n(%) ^a	25 (4,4)	16 (2,7)	
Hospitalisation pour cause d'aggravation de l'HAP, n(%)	71 (12,4)	95 (16,5)	
Aggravation de l'HAP menant la nécessité de la greffe de poumon ou de la septostomie auriculaire par ballonnet	1 (0,2)	2 (0,3)	
Traitement parentéral par prostanoïde ou oxygénothérapie de longue durée	11 (1,9)	14 (2,4)	
Évolution de la maladie	32 (5,6)	84 (14,4)	
TM6M			
Distance moyenne initiale en m	359 (76)	348 (83)	--
Variation moyenne de la distance franchie la semaine 26 en m (ÉT)	-52 (150)	-66 (148)	--
Variation médiane de la distance franchie la semaine 26 en m (gamme)	4 (-448-260)	-9 (-438-262)	Différence de variation entre les groupes : 12,0 (IC à 99 % de 1 à 24)
Passage d'une classe fonctionnelle de l'OMS à une autre			
Pas d'aggravation la semaine 26 du point de vue de la classe fonctionnelle de l'OMS, n/N(%)	444/571 (78)	430/574 (75)	RC : 1,16(IC à 99 % de 0,81 à 1,66) p=0,19
Amélioration la semaine 26 du point de vue de la classe fonctionnelle de l'OMS, n/N(%)	77/571 (13)	50/574 (9)	
Décès			
Tous les décès 7 jours après la fin du traitement	46 (8,0)	37 (6,4)	RRI : 1,17 (0,66 à 2,07) ⁶
Tous les décès 30 jours après la fin du traitement			
Tous les décès à la fin de l'étude	100 (17,4)	105 (18,0)	RRI : 0,97 (IC à 99 % de 0,68 à 1,39)
IIG, n(%)	252 (44)	272 (47)	
Abandons de traitement pour cause d'effets indésirables, n(%)	182 (32)	214 (37)	

IC=intervalle de confiance; m=mètres; PI=pas indiqué; PSS=pas statistiquement significatif; RC=rapport de cotes; RRI=rapport des risques instantanés.

Note : La population dont il est question dans le tableau est celle de l'ensemble d'analyse intégral à moins d'indication contraire. Pour les besoins de l'analyse des classes fonctionnelles de l'OMS, les données manquantes sont imputées à l'aggravation, et la classe fonctionnelle IV est exclue de l'analyse, étant donné que même si l'état s'aggrave, il n'y a plus de classes après celle-là⁷.

^aLe décès en tant qu'incident compris dans le principal paramètre d'intérêt n'est compté que s'il s'agit d'un premier incident.

Sources : CSR⁸, Sitbon et coll.⁹, autre information provenant du fabricant⁶