

EXERCICE N° 24 : Résumé : l'essentiel est ailleurs

Pour la contraception d'urgence, après un rapport sexuel non protégé, on dispose en France depuis plusieurs années du *lévonorgestrel* (en une prise de 1,5 mg) dont l'autorisation de mise sur le marché précise qu'il doit être pris dans les 3 jours qui suivent ce rapport. Il s'y ajoute en 2009 l'*ulipristal* (Ellaone^o), avec un délai de prise de 5 jours. Le dossier initial d'évaluation de l'*ulipristal* est basé sur deux essais cliniques comparatifs versus *lévonorgestrel*. L'un a été publié de manière détaillée dans une revue à comité de lecture (essai A) : vous trouverez ci-dessous le résumé de cette publication. L'autre n'a été publié que sous forme de résumé de communication à un congrès (essai B). Ces deux essais ont fait l'objet d'une analyse groupée, elle aussi publiée sous forme de résumé de communication à un congrès. Pour vous entraîner à la lecture de ce type de document, l'équipe *Prescrire* vous propose de répondre à quelques questions les concernant. Suivent les propositions de réponses et commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION (1)
(ESSAI A)



Progesterone receptor modulator for emergency contraception A randomized controlled trial

OBJECTIVE: Compare the efficacy and adverse effects of CDB-2914 [NDLR : CDB-2914 = *ulipristal*], a new progesterone receptor modulator, to levonorgestrel for emergency contraception.

METHODS: We performed a randomized, double-blinded noninferiority trial, enrolling healthy women seeking emergency contraception within 72 hours of unprotected intercourse. Participants were randomly assigned to receive a single dose of 50 mg of CDB-2914, plus a placebo 12 hours later or two doses of 0.75 mg of levonorgestrel taken 12 hours apart. Follow-up was scheduled 5 to 7 days after the expected onset of the next menstrual period. Posttreatment pregnancy was established by a positive urine test at follow-up and confirmed by quantitative serum β -hCG. Daily diaries were used from the time of emergency contraception use until next menses to record adverse effects and sexual activity.

RESULTS: Product efficacy was evaluable in 775 of CDB-2914 users and 774 of levonorgestrel users. Pregnancies occurred in 7 (0.9%, 95% confidence interval 0.2-1.6%) and 13 (1.7%, 95% confidence interval 0.8-2.6%) women, respectively. Based on the estimated cycle day of unprotected intercourse, 85% and 69% of anticipated pregnancies, respectively, were averted. Nausea was reported by a somewhat greater percentage of CDB-2914 than levonorgestrel users (29% compared with 24%, $P=.03$), but the distribution of other adverse effects was similar in both groups.

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DE L'EXTRAIT CI-CONTRE
(ESSAI A)



Un modulateur du récepteur de la progestérone pour la contraception d'urgence Un essai comparatif randomisé

OBJECTIF : Comparer l'efficacité et les effets indésirables du CDB-2914 [NDLR : CDB-2914 = *ulipristal*], un nouveau modulateur du récepteur de la progestérone, et du lévonorgestrel, pour la contraception d'urgence.

MÉTHODES : Nous avons réalisé un essai de non-infériorité, randomisé en double aveugle, incluant des femmes en bonne santé demandant une contraception d'urgence dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé. Les participantes ont été réparties au hasard pour recevoir une dose unique de 50 mg de CDB-2914 et un placebo 12 heures plus tard, ou deux doses de 0,75 mg de lévonorgestrel prises à 12 heures d'intervalle. Un suivi a été planifié 5 à 7 jours après la date prévue des prochaines règles. Le diagnostic de grossesse après traitement a été établi par un test urinaire lors de la visite de suivi, et confirmé par un dosage quantitatif de la β -hCG sérique. Des agendas quotidiens ont été utilisés depuis la prise de la contraception d'urgence jusqu'aux règles suivantes pour noter les effets indésirables et l'activité sexuelle.

RÉSULTATS : L'efficacité des médicaments a pu être évaluée chez 775 utilisatrices du CDB-2914 et 774 utilisatrices du lévonorgestrel. Une grossesse est survenue chez respectivement 7 (0,9 %, intervalle de confiance à 95 % 0,2-1,6 %) et 13 (1,7 %, intervalle de confiance à 95 % 0,8-2,6 %) femmes. En se basant sur le jour du cycle estimé pour le rapport sexuel non protégé, respectivement 85 % et 69 % des grossesses prévisibles ont été évitées. Des nausées ont été rapportées par un pourcentage quelque peu supérieur d'utilisatrices du CDB-2914 que d'utilisatrices du lévo-

Women in both groups experienced considerable variation in menstrual cycle length as compared with their reported individual normal cycle lengths.

CONCLUSION: CDB-2914 is at least as effective as levonorgestrel in preventing pregnancies after unprotected intercourse and has a similar side effect profile.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: ClinicalTrials.gov, www.clinicaltrials.gov, NCT00271583.

(...) »

PUBLICATION INTÉGRALE
DU RÉSUMÉ DE COMMUNICATION (2)
(ESSAI B)

« **Ulipristal acetate compared to levonorgestrel for emergency contraception within five days of unprotected intercourse: A randomised controlled trial**

Background: In a previous double-blind study, ulipristal acetate (UPA), a selective progesterone receptor modulator, demonstrated sustained efficacy as an emergency contraceptive (EC) up to 72hr after unprotected intercourse (UPI), whereas efficacy with levonorgestrel decreased over time. The present phase III randomised controlled trial was undertaken to evaluate the efficacy of ulipristal acetate for preventing pregnancy up to 120hr after UPI.

Methods: Women age 16 and older with regular cycles presenting for EC within 120hr of UPI were enrolled in 35 family planning clinics in Europe and US and randomised to either a single dose of 30mg UPA or 1.5mg levonorgestrel. Pregnancy status was determined by high sensitivity urinary hCG testing and return of menses.

Results: 1893 women were evaluated for efficacy. Pregnancy rates were 1.6% (95% CI: 0.9%-2.7%) for UPA and 2.6% (95% CI: 1.7%-3.9%) for levonorgestrel for an odds ratio (UPA versus levonorgestrel) of 0.59 (95% CI 0.31-1.14). Compared to the expected pregnancy rate, significantly more pregnancies were prevented with UPA than with levonorgestrel ($p < 0.05$ for a one-sided test). Adverse events were comparable between UPA and levonorgestrel.

norgestrel (29 % versus 24 %, $p = 0,03$), mais la distribution des autres effets indésirables a été similaire dans les deux groupes. Les femmes des deux groupes ont eu une variation considérable de la longueur de leur cycle menstruel par rapport à leur durée habituelle.

CONCLUSION : Le CDB-2914 est au moins aussi efficace que le lévonorgestrel pour la prévention des grossesses après un rapport non protégé et a un profil d'effets indésirables similaire.

ENREGISTREMENT DE L'ESSAI CLINIQUE : ClinicalTrials.gov, www.clinicaltrials.gov, NCT 00271583.

(...) »

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DU RÉSUMÉ DE COMMUNICATION
CI-CONTRE (Essai B)

« **L'acétate d'ulipristal comparé au lévonorgestrel pour la contraception d'urgence dans les cinq jours suivant un rapport non protégé : un essai comparatif randomisé**

Contexte : Dans un essai précédent en double aveugle, l'acétate d'ulipristal (UPA) un modulateur sélectif du récepteur de la progestérone, a démontré une efficacité prolongée pour la contraception d'urgence (CU), jusqu'à 72 heures après un rapport sexuel non protégé (RSNP), alors que l'efficacité du lévonorgestrel a diminué avec le temps. Le présent essai comparatif randomisé de phase III a été entrepris pour évaluer l'efficacité de l'acétate d'ulipristal pour la prévention des grossesses jusqu'à 120 heures après un RSNP.

Méthodes : Des femmes âgées de 16 ans et plus ayant des cycles réguliers et se présentant pour une contraception d'urgence dans les 120 heures après un RSNP ont été recrutées dans 35 centres de planification des naissances en Europe et aux États-Unis et ont été réparties par tirage au sort pour recevoir une dose unique, soit de 30 mg d'UPA, soit de 1,5 mg de lévonorgestrel. Le statut par rapport à la grossesse a été déterminé par un test urinaire de haute sensibilité des hCG et le retour des règles.

Résultats : 1 893 femmes ont été évaluées pour l'efficacité. Les taux de grossesse ont été de 1,6 % (IC 95 % : 0,9 %-2,7 %) pour l'UPA et de 2,6 % (IC 95 % : 1,7-3,9 %) pour le lévonorgestrel, pour un rapport de cote (UPA versus lévonorgestrel) de 0,59 (IC 95 % : 0,31-1,14). Comparativement au taux de grossesses attendu, davantage de grossesses ont été évitées avec l'UPA qu'avec le lévonorgestrel ($p < 0,05$ pour un test unilatéral). Les événements indésirables de l'UPA et du lévonorgestrel ont été similaires.

Conclusion: This study confirmed the efficacy of ulipristal acetate for emergency contraception up to 120h of UPI and provides statistical evidence of increased efficacy for pregnancy prevention compared to levonorgestrel, thus establishing its use as a safe and highly effective new method of emergency contraception. »

PUBLICATION INTÉGRALE
DU RÉSUMÉ DE COMMUNICATION (3)
(ANALYSE GROUPEE)

« **Meta-analysis of emergency contraception trials comparing ulipristal acetate with levonorgestrel**

Background: Levonorgestrel is the current reference method of hormonal emergency contraception (EC) within 72h after unprotected intercourse (UPI) and is most effective when taken rapidly. In two independent randomized noninferiority trials comparing the progesterone receptor modulator ulipristal acetate (UPA) to levonorgestrel, UPA was associated with a lower pregnancy rate. Because more evidence can be obtained from combining the results of different trials, we undertook a meta-analysis.

Methods: The databases from both studies ($n=1546$ women treated <72h after UPI plus $n=1899$ women treated <120h after UPI) were merged. Analyses were performed using the primary efficacy populations defined in each protocol. The two studies were compared with respect to potential confounding factors (age, BMI, time from UPI to treatment, further UPI, probability of conception). UPA and levonorgestrel pregnancy rates in the combined database (UPA $n=1714$, levonorgestrel $n=1731$) were compared using a nominal logistic regression model that took into account the above-mentioned variables. Comparisons were undertaken for different time windows of treatment, defined by the time elapsed between UPI and EC intake.

Results: UPA was statistically superior to levonorgestrel in the analysis of the overall database ($n=3445$), with an odds ratio of 0.55 (95% CI 0.32-0.93, $p=0.0253$). Moreover, UPA was statistically superior to levonorgestrel for intake within 24h of intercourse ($n=1184$), with an odds ratio of 0.35 (95% CI 0.11-0.93, $p=0.0346$).

Conclusion : Cet essai a confirmé l'efficacité de l'acétate d'ulipristal pour la contraception d'urgence jusqu'à 120 heures après un RSNP ; il apporte des preuves statistiques d'une efficacité accrue par rapport au lévonorgestrel pour la prévention des grossesses, établissant ainsi son utilisation comme une nouvelle méthode de contraception d'urgence sûre et hautement efficace. »

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DU RÉSUMÉ DE COMMUNICATION
CI-CONTRE (ANALYSE GROUPEE)

« **Méta-analyse des essais comparant l'acétate d'ulipristal au lévonorgestrel dans la contraception d'urgence**

Contexte : Le lévonorgestrel est la méthode de référence actuelle pour la contraception hormonale d'urgence (CU) au cours des 72 heures qui suivent un rapport sexuel non protégé (RSNP) et il est plus efficace quand il est pris rapidement. Dans deux essais randomisés de non-infériorité indépendants comparant le modulateur du récepteur de la progestérone acétate d'ulipristal (UPA) au lévonorgestrel, l'UPA a été associé à un moindre taux de grossesses. Parce que davantage de données peuvent être obtenues en combinant les résultats de différents essais, nous avons entrepris une méta-analyse.

Méthodes : Les bases de données des deux essais ($n = 1 546$ femmes traitées < 72 heures après un RSNP, plus $n = 1 899$ femmes traitées < 120 heures après un RSNP) ont été fusionnées. Les analyses ont été réalisées en utilisant les populations définies dans chaque protocole pour l'analyse primaire d'efficacité. Les deux essais ont été comparés quant aux facteurs de confusion potentiels (âge, IMC, délai entre le RSNP et le traitement, RSNP ultérieur, probabilité de conception). Les taux de grossesse avec l'UPA et le lévonorgestrel dans l'ensemble de la base de données (UPA $n = 1 714$, lévonorgestrel $n = 1 731$) ont été comparés en utilisant un modèle de régression logistique nominale qui a pris en compte les variables mentionnées ci-dessus. Des comparaisons ont été réalisées pour diverses fenêtres de traitement, définies par le temps écoulé entre le RSNP et la prise de la CU.

Résultats : L'UPA a été statistiquement supérieur au lévonorgestrel lors de l'analyse de l'ensemble de la base de données ($n = 3 445$), avec un rapport de cote de 0,55 (IC 95 % : 0,32-0,93, $p = 0,0253$). De plus, l'UPA a été statistiquement supérieur au lévonorgestrel pour la prise dans un délai de 24 h après le rapport sexuel ($n = 1 184$), avec un rapport de cote de 0,35 (IC 95 % : 0,11-0,93, $p = 0,0346$).

Conclusion: *This meta-analysis provides evidence that UPA is statistically more effective than levonorgestrel for early and late use of EC, making it a valuable option even when taken within 24h of UPI. »*

1- Creinin MD et coll. "Progesterone receptor modulator for emergency contraception" *Obstet Gynecol* 2006 ; **108** (5) : 1089-1097.

2- Cameron S et coll. "Ulipristal acetate compared to levonorgestrel for emergency contraception within five days of unprotected intercourse: A randomised controlled trial" (abstr) 8th Congress of the European Society of Gynecology Rome 10-13 September 2009 : 1 page.

3- Ulmann M et coll. "Meta-analysis of emergency contraception trials comparing ulipristal acetate with levonorgestrel" (abstr) 8th Congress of the European Society of Gynecology Rome 10-13 September 2009 : 1 page.

Conclusion : *Cette méta-analyse apporte la preuve que l'UPA est statistiquement plus efficace que le lévonorgestrel pour un usage précoce ou tardif de la CU, ce qui en fait une option valable même lors d'une prise dans les 24 heures suivant un RSNP. »*

Traduction ©Prescrire

Questions

Question n° 1

À quelle question cherche à répondre l'essai A ? L'essai B ?

Question n° 2

Quelles sont les différences dans la méthodologie de ces deux essais ?

Question n° 3

D'après les résumés, l'efficacité de l'*ulipristal* a-t-elle été statistiquement supérieure à celle du *lévonorgestrel* dans chacun de ces essais ?

Question n° 4

Le résumé des résultats de l'analyse groupée des deux essais vous permet-il de conclure avec un bon niveau de preuves que l'*ulipristal* est supérieur au *lévonorgestrel* quand les traitements sont pris au cours des 24 premières heures suivant un rapport sexuel non protégé ? Au cours du 4^e et du 5^e jour suivant le rapport sexuel non protégé ?

Question n° 5

Compte tenu des différences entre les deux essais, à quelle question l'analyse groupée pouvait-elle fournir une réponse complémentaire aux réponses apportées par l'essai A et par l'essai B considérés séparément ?

Question n° 6

De quel type de publication ces résumés sont-ils extraits ? S'agit-il de publications avec comités de lecture ?

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

L'essai A cherche à répondre à la question suivante : l'*ulipristal* (alias CDB-2914) est-il au moins aussi efficace que le *lévonorgestrel* pour prévenir une grossesse en cas de prise dans les 3 jours suivant un rapport sexuel non protégé ?

D'après son résumé, l'essai B cherche à répondre à la question : l'*ulipristal* et le *lévonorgestrel* ont-ils une efficacité différente pour prévenir une grossesse en cas de prise dans les 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé ?

Question n° 2

L'essai A a été réalisé en double aveugle, ce n'est pas précisé pour l'essai B. Dans l'essai A, la dose d'*ulipristal* a été de 50 mg, elle a été de 30 mg dans l'essai B.

Dans l'essai A, la dose de *lévonorgestrel* est de 0,75 mg à deux reprises à 12 heures d'intervalle. Dans l'essai B, elle est de 1,5 mg en une seule prise. L'essai A est un essai de non-infériorité, ce n'est pas précisé dans le résumé de l'essai B.

Question n° 3

Dans le résumé de l'essai A, il n'est pas mentionné de comparaison statistique *ulipristal* versus *lévonorgestrel* pour ce qui concerne leur efficacité.

Dans l'essai B l'intervalle de confiance à 95 % du rapport de cotes (alias odds ratio) *ulipristal* versus *lévonorgestrel* inclut la valeur 1 ce qui signifie que la différence n'est pas statistiquement significative.

Question n° 4

D'après l'analyse groupée, $p = 0,0346$ pour la comparaison de l'efficacité de l'*ulipristal* versus le *lévonorgestrel* au cours des 24 premières heures suivant un rapport sexuel non protégé. Mais, d'après le résumé de communication, « *des comparaisons ont été réalisées pour diverses fenêtres de traitement* ». On ne sait pas combien de comparaisons ont été effectuées, ni si ces comparaisons ont été décidées à l'avance ou a posteriori. Dans ces conditions, une valeur de $p = 0,0346$ est peu probante : ce résultat est de faible niveau de preuves.

Il n'est pas présenté d'analyse statistique pour le sous-groupe des femmes prenant la contraception d'urgence au 4^e ou 5^e jour dans le résumé de l'analyse groupée (ni dans le résumé de l'essai B). Il n'est donc pas possible, sur la base des données disponibles, de conclure à une différence d'efficacité entre l'*ulipristal* et le *lévonorgestrel* lorsqu'ils sont pris plus de 3 jours après le rapport sexuel non protégé.

Question n° 5

Ces deux essais ont inclus l'un et l'autre des femmes ayant reçu une contraception d'urgence dans les 3 jours suivant un rapport non protégé. La seule question à laquelle l'analyse groupée peut fournir une réponse complémentaire est : est-ce qu'il y a une différence d'efficacité entre l'*ulipristal* et le *lévonorgestrel* en cas de prise dans les 3 jours suivant un rapport sexuel non protégé ?

Question n° 6

Le résumé de l'essai A provient d'une revue avec comité de lecture. Les résumés de l'essai B et de l'analyse groupée sont des résumés de présentation à un congrès. Dans ce cas, les communications sont sélectionnées par un comité scientifique, qui a le même rôle qu'un comité de lecture.

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur la question 1. La contraception d'urgence par *lévonorgestrel* est très efficace si elle est prise dans les 3 jours suivant un rapport sexuel non protégé, et reste assez efficace jusqu'à 5 jours. Chacun de ces deux essais vise à répondre à une des questions que se posent les femmes et les soignants concernant l'*ulipristal*. Essai A : l'*ulipristal* peut-il remplacer le *lévonorgestrel* sans être moins efficace en cas de prise dans les 3 jours suivant un rapport sexuel non protégé (indication retenue pour l'autorisation de mise sur le marché du *lévonorgestrel*) ? Essai B : l'*ulipristal* est-il plus efficace que le *lévonorgestrel* en cas de prise dans les 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé, délai qui correspond à la durée de survie des spermatozoïdes dans les organes génitaux féminins ?

Par ailleurs, ces essais apportent quelques données sur les effets indésirables les plus fréquents de l'*ulipristal* et du *lévonorgestrel*. Ces données ne sont cependant pas suffisantes pour déterminer complètement leur profil d'effets indésirables.

Commentaires de la Rédaction à propos de la question 3. Bien que cela n'apparaisse pas clairement dans les résumés, il y a pour chaque essai deux types de comparaisons : une comparaison directe du taux de grossesses sous *ulipristal* versus taux de grossesse sous *lévonorgestrel*, et une comparaison reposant sur un calcul théorique. Dans l'essai A, les auteurs ont calculé dans chaque groupe quel était le risque théorique de grossesse, en l'absence de contraception d'urgence, en prenant en compte le jour du cycle où avait eu lieu le rapport, et ils ont calculé l'effet de l'*ulipristal* et du *lévonorgestrel* par rapport à ce taux de grossesse prévisible dans chaque groupe. Ils ont ensuite rapporté les deux résultats obtenus : 85 % versus 69 % de protection. Ils ont probablement procédé de même dans l'essai B, mais cela n'est pas clairement expliqué dans ce résumé.

Procéder ainsi est éventuellement utile pour tenter de corriger un éventuel biais, si, par hasard, la répartition du délai entre le rapport non protégé et la date théorique de l'ovulation n'est pas similaire dans les deux groupes. Ici, les résumés ne permettent pas de comparer la composition de chaque groupe pour savoir si effectivement un tel biais était à craindre. Si le délai entre le rapport non protégé et la date théorique de l'ovulation est réparti de manière similaire dans les deux groupes, ce calcul théorique qui ne prend en compte qu'une seule source potentielle de biais est de plus faible niveau de preuves que la comparaison directe.

Par ailleurs, dans l'essai B, le choix d'utiliser un test statistique "unilatéral" pour démontrer la supériorité de l'*ulipristal* sur le *lévonorgestrel* sur ce critère n'est pas correct. Il aurait fallu choisir un test statistique "bilatéral". Choisir un test unilatéral signifie que l'on a rejeté a priori l'hypothèse que l'*ulipristal* puisse être moins efficace que le *lévonorgestrel*. Choisir un test bilatéral signifie que l'on teste à la fois l'hypothèse que l'*ulipristal* soit moins efficace que le *lévonorgestrel* et l'hypothèse qu'il soit plus efficace que *lévonorgestrel*, sans a priori.

Commentaires de la Rédaction sur la question 4. Lorsque des comparaisons multiples sont effectuées, il vaut mieux conclure très prudemment si la valeur de p est peu inférieure à 0,05. Un seuil de $p < 0,01$, voire $p < 0,001$ est alors plus approprié.

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. L'analyse groupée de ces deux essais a un intérêt limité compte tenu de leurs différences méthodologiques. En augmentant le nombre de femmes, elle augmente la puissance statistique pour la comparaison de l'efficacité des deux contraceptions d'urgence en cas de prise dans les 3 premiers jours après le rapport non protégé. Mais l'hétérogénéité dans les posologies des médicaments administrés ne permet pas de conclure quant à la posologie optimale. Pour obtenir des réponses claires et sans équivoque, une analyse groupée doit être organisée avant la réalisation des essais et ces essais doivent avoir des protocoles identiques ou presque.

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. Le comité scientifique d'un congrès est souvent moins exigeant que le comité de lecture d'une revue qui publie des comptes rendus originaux de travaux de recherche (alias revue de publications primaires). De plus, pour une revue, les participants au comité de lecture ont à lire un article de plusieurs pages détaillant l'essai. Ils demandent parfois à ce que les auteurs apportent des précisions complémentaires. Pour les congrès, le comité scientifique n'a qu'un résumé de taille limitée. D'autre part, les résultats qui sont présentés lors du congrès sont parfois différents de ceux avancés dans le résumé (qui est éventuellement publié dans un numéro spécial d'une revue spécialisée), parce que de nouvelles données sont ajoutées ou parce que l'analyse des données est modifiée durant l'intervalle de quelques mois qui sépare l'envoi du résumé et la date du congrès.

Lire un résumé suffit parfois pour éliminer les études qui ne présentent pas d'intérêt pour sa pratique. Si l'étude semble pertinente, il ne faut pas se contenter du résumé : il y manque souvent des données essentielles pour juger de son niveau de preuves.

Pour aller plus loin

- Prescrire Rédaction "Formation : ne pas se contenter des résumés" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (207) : 461-462.
- Prescrire Rédaction "Les revues de publications primaires" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 604-606.
- Prescrire Rédaction "La "valeur p" résume-t-elle la pertinence d'une comparaison ?" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 621-622.
- Prescrire Rédaction "L'intervalle de confiance : une fourchette qui rend compte de l'incertitude statistique" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 630-633.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 2,8,16,18.