

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI CERTOLIZUMAB PEGOL L04AB05
(CIMZIA®)**

Presentata da Prof. Alessandro Mathieu – Direttore Struttura Complessa di Reumatologia AOU di Cagliari

In data marzo 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

In un panorama terapeutico in cui le terapie attualmente disponibili non forniscono ancora soluzioni ottimali, rappresenta una nuova opzione terapeutica grazie all'unicità del suo disegno molecolare che conferisce un'efficacia rapida (comunemente raggiunta entro la 12 settimana), sostenuta nel tempo e un buon profilo di safety. Si prevede di trattare circa 10 pazienti con una spesa media per paziente/anno comparabile o addirittura inferiore alla spesa per gli altri biologici.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce prevalentemente le articolazioni, ma può coinvolgere anche altri organi e apparati dell'organismo.

La prima descrizione della malattia risale al 1800 ad opera del francese Landrè-Beauvais che ne notò le differenze con l'artrite gottosa allora meglio conosciuta, il termine Artrite Reumatoide è stato coniato nel 1859 fu definitivamente adottato dall'American College of Rheumatology (ACR) nel 1941.

L' Artrite Reumatoide è diffusa in tutto il mondo. L'incidenza della malattia è stimata attorno a 2-4 nuovi casi per anno su 10.000 individui adulti. E' colpito prevalentemente il sesso femminile con un rapporto donna/uomo di 3:1. L'esordio della malattia è più frequente tra i 40 e 50 anni, anche se può essere colpita qualsiasi età, comprese quelle infantile e senile. In Italia sono colpite dalla malattia circa 300.000 persone, con un'incidenza di circa 15.000 nuovi casi all'anno.

L'esordio della malattia è variabile, nella maggior parte dei casi è graduale, in altri casi è acuto. La malattia è sistemica, cioè può colpire diversi organi ed apparati, ma l'impegno articolare, normalmente simmetrico, è la principale manifestazione dell'AR. Le articolazioni colpite sono quelle mobili e caratterizzate dalla presenza di membrana sinoviale (articolazioni diartrodiali), inizialmente sono più frequentemente interessate le piccole articolazioni delle mani, i polsi, le ginocchia, le piccole articolazioni dei piedi, le caviglie, i gomiti, le spalle, le anche, la colonna cervicale (giunzione delle prime due vertebre), l'articolazione temporo-mandibolare.

Il sintomo principale è il dolore spontaneo e continuo, spesso anche notturno, accentuato dal movimento e dal carico. Altro sintomo caratteristico della malattia è la rigidità mattutina, la difficoltà cioè a muovere le articolazioni dopo un periodo prolungato di inattività come il riposo notturno.

E' generalmente presente una tumefazione delle articolazioni colpite a causa del versamento articolare e dell'edema dei tessuti periarticolari, talvolta, nella fase acuta, le articolazioni tumefatte sono anche più calde e gonfie e presentano una maggiore difficoltà a compiere i movimenti abituali (limitazione funzionale).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Tra le manifestazioni che non riguardano le articolazioni, può esserci la presenza di noduli sottocutanei (noduli reumatoidi), non dolenti, localizzati prevalentemente sulle zone sottoposte a maggior pressione, come la superficie estensoria dei gomiti e degli avambracci.

Nel corso della malattia può comparire una sensazione di secchezza e/o di sabbia negli occhi chiamata "sindrome secca" o "Sindrome di Sjogren secondaria". In alcuni casi si può verificare un impegno dei polmoni, del cuore o dei reni. Il decorso della malattia è variabile, nella maggior parte dei pazienti la malattia è caratterizzata da periodi di acuzie alternati a periodi asintomatici o di remissione. In un minor numero di casi, la malattia si presenta in forma severa con persistente ed intensa sintomatologia cui consegue una disabilità più o meno grave.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il trattamento farmacologico dell'AR ha come obiettivo principale la remissione della malattia, con il blocco del deterioramento articolare e il ripristino della funzionalità e il controllo dei sintomi, del dolore principalmente.

E' importante trattare precocemente l'AR così da ridurre al minimo la disabilità migliorando la qualità della vita dei pazienti, analgesici e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) vengono utilizzati per il controllo dei sintomi. I glucocorticoidi hanno dimostrato di avere un effetto modificante la malattia ma a causa della loro tossicità, l'uso deve essere limitato al breve periodo.

La terapia di fondo della patologia è basata sui farmaci modificanti la malattia (DMARD) che comprendono quei principi attivi capaci di fermare il decorso della malattia. I DMARDS si possono dividere in due gruppi: i farmaci sintetici (metotrexato MTX, sulfasalazina, idrocloroquina, leflunomide) che hanno un effetto antinfiammatorio e antiproliferativo generico e i farmaci "biologici" costituiti da un anticorpo monoclonale o da un recettore solubile, che sono in grado di bloccare i mediatori cellulari o cellule specifiche. Sono farmaci biologici gli anti-TNF alfa (adalimumab, etanercept, infliximab), i farmaci che bloccano le cellule B (rituximab), i modulatori della stimolazione dei linfociti (abatacept), gli inibitori dell'IL-1 (anakinra).

Le linee guida EULAR consigliano il trattamento con un DMARD non appena viene effettuata la diagnosi di AR, per limitare il danno funzionale. Il MTX settimanale ad alte dosi (20-30 mg) è considerato il trattamento di scelta in prima linea in monoterapia o in associazione, in pazienti che non possono ricevere il MTX si consiglia l'uso di altri DMARD (leflunomide, sulfasalazina, sali d'oro). La combinazione di diversi DMARD in assenza di glucocorticoidi si è dimostrata limitatamente efficace.

In caso di fallimento della terapia con un DMARD sintetico si consiglia il passaggio ad un altro, in caso di non efficacia o nei pazienti con fattori predittivi sfavorevoli è consigliata l'aggiunta di un biologico, preferibilmente un anti-TNF in combinazione con MTX. In caso di fallimento della terapia con un anti-TNF alfa, si può considerare il passaggio alla terapia con altro anti TNFalfa a abatacept, rituximab o tocilizumab. Non vi sono studi di confronto che permettono di suggerire l'uso di un farmaco biologico rispetto ad un altro.

Secondo la revisione della Cochrane sull'uso dei biologici (abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab, and rituximab) nel trattamento dell'AR, l'anakinra sembra essere il meno efficace mentre l'etanercept è il farmaco biologico che ha un minor numero di sospensioni del trattamento a causa degli eventi avversi.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Certolizumab pegol è indicato, in combinazione con metotrexato (MTX), per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva di grado da moderato a grave in pazienti adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs), incluso il metotrexato, sia risultata inadeguata. Può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al metotrexato o quando un trattamento continuativo con metotrexato sia inappropriato. Certolizumab ha mostrato di ridurre la velocità di progressione del danno articolare valutato radiograficamente e di migliorare la funzione fisica quando somministrato in combinazione con metotrexato.

Certolizumab pegol è classificato ai fini della rimborsabilità in fascia H, ai fini della prescrizione a carico del SSN, può essere prescritto solo dai Centri autorizzati della Regione. Il farmaco è sottoposto al registro AIFA dei farmaci antireumatici (<http://aifa-reuma.agenziafarmaco.it>).

Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide.

La dose iniziale raccomandata in pazienti adulti con artrite reumatoide è di 400 mg (due iniezioni da 200 mg) alle settimane 0, 2 e 4 seguita da una dose di mantenimento di 200 mg ogni 2 settimane. Ove previsto, si deve continuare il trattamento con metotrexato.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Efficacia e tollerabilità/sicurezza sono stati valutati in tre studi clinici di fase III, multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo.

Lo studio RAPID 1 è uno studio di fase III il cui obiettivo era valutare efficacia e sicurezza di due dosaggi di certolizumab pegol liofilizzato sc (CTZ 200 mg e 400 mg) come terapia aggiuntiva a metotrexato (MTX) in pazienti con artrite reumatoide (AR) che avevano una risposta inadeguata a MTX da solo.

Sono stati inclusi nello studio pazienti di età ≥ 18 anni e con diagnosi di artrite reumatoide, secondo la definizione dell'American College of Rheumatology (ACR), per un periodo \geq ai 6 mesi precedenti lo studio ma che durava da meno di 15 anni. L'AR era definita malattia attiva quando almeno 9 articolazioni erano più sensibili e gonfie al momento dello screening e al baseline, tasso di sedimentazione degli eritrociti (ESR) ≥ 30 mm/h o livello di proteina C-reattiva (CPR) $>$ di 15 mg/L. I pazienti dovevano essere stati trattati con MTX per almeno 6 mesi, con un dosaggio di 10 mg/settimana per due mesi o più precedenti il baseline.

I criteri di esclusione prevedevano: diagnosi di qualunque artrite infiammatoria o artrite non infiammatoria secondaria, pazienti con storia di tubercolosi o che ad una indagine radiografica hanno mostrato tubercolosi attiva o latente, pazienti ad alto rischio di infezioni, con storia di patologie maligne, discrasie ematiche, patologie renali severe, progressive e/o non controllate, patologie epatiche,ematologiche, gastrointestinali, endocrine,

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

polmonari, cardiache, neurologiche o cerebrali. Sono stati esclusi pazienti che hanno ricevuto qualunque terapia biologica nei sei mesi precedenti il baseline o nei 3 mesi precedenti hanno ricevuto etanercept e/o anakinra. Sono stati esclusi i pazienti che in seguito a terapia con farmaci biologici hanno avuto ipersensibilità o reazioni allergiche. Durante lo studio erano consentiti trattamenti con corticosteroidi orali e FANS o inibitori delle ciclossigenasi 2 mentre non era consentito l'uso di corticosteroidi per via iniettiva.

Nello studio sono stati arruolati 932 pazienti, randomizzati 2:2:1 a ricevere certolizumab pegol sc alla dose iniziale di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4 con successivi dosaggi di 200 mg o 400 mg ogni 2 settimane + MTX e placebo + MTX.

L'endpoint primario composito era il tasso di risposta a 24 settimane secondo i criteri dell'American College of Rheumatology 20% (ACR20) e il cambiamento medio rispetto al baseline nel livello totale Sharp a 52 settimane. Endpoint secondari erano il cambiamento dal baseline del punteggio Sharp alla settimana 24, e modifiche dell'indice di disabilità (DI) o del Questionario di valutazione della salute (HAQ) alla settimana 24 e 54, tasso di risposta ACR20 alla settimana 52 e risposte ACR50 e ACR70 alle settimane 24 e 52.

La valutazione dell'efficacia e sicurezza era effettuata con visite mediche alle settimane 1 e 2, ogni 2 settimane fino alla settimana 16 e successivamente ogni 4 settimane fino alla settimana 52 o all'interruzione del trattamento. Erano eseguite radiografie delle mani e dei piedi al baseline, alla settimana 24 e 52 e ad ogni interruzione. La valutazione della sicurezza per il paziente era effettuata attraverso esame fisico, analisi ematologiche, analisi biochimiche del siero e delle urine, valutazione della pressione diastolica ad ogni visita e prima e dopo la somministrazione del farmaco in studio. L'analisi di efficacia è stata condotta su tutta la popolazione randomizzata (ITT).

I risultati dello studio hanno confermato l'efficacia del farmaco che ha significativamente ridotto i segni e i sintomi della artrite reumatoide ad entrambi i dosaggi di certolizumab+MTX rispetto a placebo+MTX, alla settimana 24 il tasso di risposta ACR20 per i gruppi certolizumab+MTX era 58,8% (200 mg) e 60,8% (400 mg) e per il gruppo placebo 13,6% ($p<0,001$), la significatività statistica è confermata anche nella valutazione alla settimana 52, tra i due dosaggi di certolizumab non ci sono state differenze significative. Anche le risposte ACR50 e ACR70 sono state superiori con il farmaco in studio e sono state significative ($p<0,001$).

Hanno abbandonato lo studio alla settimana 16 per scarsa efficacia del trattamento il 62,8% dei pazienti trattati con placebo+MTX vs il 21,1% e 17,4% dei pazienti trattati con certolizumab 200 mg e 400 mg.

L'analisi radiografica ha mostrato che il farmaco inibisce la progressione e il danno strutturale in maniera significativamente maggiore rispetto al trattamento con placebo+MTX, i valori Sharp units sono stati 0,4 per certolizumab+MTX 200 mg, 0,2 per certolizumab+MTX 400 mg e 2,8 per placebo+MTX ($p<0,001$).

Per quanto riguarda la sicurezza durante lo studio sono state osservate più frequentemente infezioni serie nei gruppi trattati con certolizumab (5,3 e 7,3) rispetto al gruppo placebo (2,2). Neoplasmi sono stati osservati in 12 pazienti, 1 trattato con placebo, 7 con certolizumab 200mg e 4 con certolizumab 400mg.

Lo studio RAPID 2 di fase III della durata di 24 settimane, doppio cieco, multicentrico, randomizzato e controllato con placebo, ha arruolato 519 pazienti e ha un disegno sovrapponibile al precedente. Obiettivo dello studio è

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

valutare efficacia e sicurezza di certolizumab pegol sc (200mg e 400mg) + metotrexato ogni 2 settimane in pazienti con artrite reumatoide attiva nonostante il trattamento per almeno 6 mesi con metotrexato.

L'efficacia è stata valutata alle settimane 1, 2, 4, 6, 8, 12, 14, 20 e 24 o all'abbandono dello studio. L'endpoint primario era ACR20 e l'analisi è condotta per ITT.

I risultati dello studio hanno dimostrato che certolizumab determina un rapido miglioramento dei segni e sintomi dell'artrite reumatoide, la risposta ACR20 a 24 settimane era significativa per certolizumab 200 mg e 400 mg rispetto al trattamento con placebo+MTX ($p \leq 0,001$). I tassi di risposta erano rispettivamente 57,3% e 57,6% per certolizumab+MTX e 8,7% per placebo+MTX, anche la risposta ACR50 e ACR70 era significativa ($p \leq 0,01$).

All'analisi radiografica i pazienti in trattamento con certolizumab+MTX hanno mostrato una minore progressione della malattia rispetto al gruppo di controllo.

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi hanno determinato l'abbandono dello studio nel 6% dei pazienti del gruppo placebo e nel 4,8% e 2,8% per certolizumab 200mg e 400mg. L'incidenza di eventi avversi gravi (tubercolosi disseminata, tubercolosi polmonare, gastroenteriti, demielinazioni, infezioni di ferite postoperatorie, ascessi dentali e urisepsi) è stata del 3,2% nel gruppo placebo e del 7,3% per certolizumab 200mg e 400mg. Sono stati riscontrati anticorpi anticertolizumab nel gruppo trattato anche se il numero di pazienti positivi all'anticorpo era troppo basso per identificare gli effetti sulla risposta statisticamente e clinicamente.

Lo studio FAST4WARD di fase III della durata di 24 settimane, doppio cieco, multicentrico, randomizzato e controllato con placebo, ha esaminato efficacia e sicurezza di certolizumab pegol in monoterapia. Sono stati arruolati 220 pazienti che hanno fallito la terapia con DMARD e sono stati randomizzati 1:1 a ricevere certolizumab pegol sc 400mg o placebo ogni 4 settimane. I criteri di inclusione ed esclusione sono sovrapponibili a quelli degli studi precedenti.

Efficacia e sicurezza erano valutate al baseline e alle settimane 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 e 24, ulteriori valutazioni per la sicurezza erano condotte 4 e 12 settimane dopo l'ultima dose somministrata, ulteriori campioni di sangue erano prelevati a 21 e 22 settimane.

L'endpoint primario era la risposta ACR20 a 24 settimane, endpoint secondari includevano risposte ACR50/70 e la sicurezza era valutata registrando gli effetti avversi riportati ad ogni visita dalla prima somministrazione di farmaco in studio fino a 12 settimane dopo l'ultima somministrazione. L'analisi di efficacia è condotta secondo ITT. Hanno completato il trattamento il 68,5% dei pazienti trattati con certolizumab e il 25,7% dei pazienti trattati con placebo, la percentuale di pazienti che abbandona lo studio a causa di scarsa efficacia è significativamente inferiore nel gruppo in trattamento con certolizumab (21,6%) rispetto al placebo (68,8%) $p < 0,001$. La risposta ACR20 era significativamente superiore nel gruppo trattato con farmaco attivo vs placebo ($p < 0,001$, 45,5% vs 9,3%), anche per gli endpoint secondari ACR50 e ACR70 la risposta è stata significativamente superiore (22,7% vs 3,7% $p < 0,001$; 5,5% vs 0% $p \leq 0,05$), il risultato è stato positivo anche nei confronti degli altri endpoint secondari individuati nello studio.

Per quanto riguarda la sicurezza reazioni avverse sono capitate nel 57,8% dei pazienti nel gruppo placebo e 75,7% nel gruppo certolizumab, l'incidenza di effetti avversi gravi era 0% con placebo e 1,8% con certolizumab.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Non sono stati riportati casi di tubercolosi, infezioni opportunistiche, patologie maligne incluso linfomi, patologie demilelinizzanti o insufficienza cardiaca congestizia.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non sono stati eseguiti studi di confronto con altri anti TNF alfa (etanercept, infliximab e adalimumab) che consentano di definire la superiorità e la tollerabilità dell'uno rispetto all'altro. Gli stessi autori degli studi RAPID 1 e 2 sottolineano che il tasso di risposta ottenuto con certolizumab è confrontabile a quello osservato con altri agenti anti TNFalfa in combinazione con MTX. Anche gli autori dello studio FAST4WARD confermano che tutti gli inibitori del TNFalfa disponibili negli studi clinici hanno dimostrato efficacia sovrapponibile. Le risposte individuali a ciascuno o tutti gli anti TNFalfa variano nella pratica clinica, alcuni pazienti possono anche non rispondere più a questi agenti nel tempo o interrompere il trattamento a causa di problemi di tollerabilità. Il profilo di sicurezza di certolizumab pegol che emerge dagli studi è simile agli altri anti TNFalfa.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Certolizumab pegol è un frammento Fab' di un anticorpo monoclinale umanizzato che si lega con elevata affinità al TNFalfa sia nella forma solubile che associata alla membrana, la peghilazione consente di somministrare il farmaco ogni 2 settimane. Gli studi clinici vs placebo hanno dimostrato l'efficacia rapida (dalla settimana 1) e sostenuta di certolizumab in pazienti con artrite reumatoide attiva. In base ai dati disponibili non è possibile affermare che certolizumab pegol offra maggiori vantaggi clinici rispetto agli anti TNFalfa già in PTR, TNFalfa che però presentano dati di efficacia e sicurezza anche a lungo termine. Certolizumab pegol potrebbe rappresentare un'alternativa in caso di mancata risposta a trattamenti con gli altri anti TNFalfa in PTR.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il costo di certolizumab pegol è confrontato con gli altri anti TNFalfa autorizzati nell'artrite reumatoide.

FARMACO	DOSE (di mantenimento**)	CONFEZIONI	COSTO EX FACTORY*	N° SOMMINISTR. ANNO	COSTO ANNUO
Certolizumab pegol	200 mg sc ogni 2 settimane	2 sir 200 mg	€ 929,55	26	€ 12.032
Etanercept	25 mg due volte alla settimana o 50 mg sc ogni settimana	4 sir/pen 25 mg sc 4 sir/pen 50 mg sc	€ 484,75 € 969,49	52	€ 12.603
Infliximab	3 mg/kg ev ogni 8 settimane	Fiala 100 mg	€ 542,15	6,5	€ 7.048***
Adalimumab	40 mg sc ogni 2 settimane	2 sir/pen 40 mg 4 sir/pen 40 mg	€ 1015,13 € 2030,26	26	€ 13.195
Golimumab	50 mg 1 volta al mese	1 pen 50 mg	€ 1044,19	13	€ 13.574

* da CFO aggiornato al 29 settembre 2011.

** sono riportati i dosaggi medi da "Riassunto delle caratteristiche del prodotto" di ciascun farmaco.

*** calcolato su un paziente di circa 67 Kg trattato con 3 mg/Kg ogni 8 settimane.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

In seconda linea su pazienti non responders agli anti TNFalfa che hanno un uso consolidato da diversi anni e di cui si dispongono studi a lungo termine.

MOTIVAZIONI

Gli studi clinici disponibili hanno una durata massima di 52 settimane pertanto il profilo di sicurezza deve essere approfondito con ulteriori studi clinici.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
2. Determinazione AIFA C442 del 29 settembre 2010 – regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Cimzia (certolizumab pegol);
3. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) Cerolizumab pegol;
4. Soloffi F., De Angelis R., Grassi W. – Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results. The Mapping study – Clinical and Experimental Rheumatology 2005; 23: 819-828;
5. Marotta D., Nieddu M.E., Cossu A., Carcassi A. – Prevalenza dell'artrite reumatoide nel Nord Sardegna: lo studio di Tempio Pausania – Reumatismo 2005; 57 (4) 273-276;
6. Silman a.J., Hochberg M.C. – Epidemiology of the rheumatic disease second editino Oxford – Oxford University press, 2001, pp 377;
7. Informazione sui farmaci (10/10/2011) – La bussola;
8. Dialogo sui farmaci n. 1/2011 – Prescrivere news;
9. Keystone E., Van der Heijde D., Mason D., Landewè R., Van Vollenhoven R., Combe B., Emery P., Strand V., Mease P., Desai C. And Pavelka K. – Certolizumab Pegol Plus Methotrexate Is Significantly More Efferctive Than Placebo Plus Methotrexate in Active Rheumatoid Arthritis – Arthritis & Rheumatism vol. 58, n. 11 2008, pp 3319-3329;
10. Smolen J., Landewè R.B., Mease P., Brzezicki J., Mason D., Luijtens K., Van Vollenhoven R., Kavanaugh A., Schiff M., Burmester G.R., Strand V., Vencovsky J., Van der Heijde D. – Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial – Ann Rheum Dis 2009; 68: 797-804;
11. Fleischmann R., Vencovsky J., Van Vollenhoven R., Borenstein D., Box J., Coteur G., Goel N., Brezinschek H-P., Innes A. and Strand V. - Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

4 weeks in opatients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study – Ann. Rheum Dis 2009; 68 (6): 805-811.