

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Siltuximab (Sylvant[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.06.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Pathophysiologie der Wirkung von IL-6 in MCD-Patienten, adaptiert nach (van Rhee et al., 2010)	7
Abbildung 2: Siltuximab Wirkmechanismus adaptiert nach (El-Osta und Kurzrock, 2011).....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cDNA	complementary DNA Deutsch: komplementäre DNS
CRP	C-reaktives Protein
ESR	Erythrozytensedimentationsrate Synonym: Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)
GP	Glykoprotein
HHV	Humanes Herpesvirus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IL-6	Interleukin-6
IL-6R	Interleukin-6 Rezeptor
vIL-6	Virales Interleukin-6
mABS	Monoclonal Antibodies Deutsch: Monoklonaler Antikörper
MCD	Multicentric Castleman Disease Deutsch: Multizentrische Castleman-Erkrankung
PZN	Pharmazentralnummer
UCD	Unicentric Castleman Disease Deutsch: Unizentrische Castleman-Erkrankung

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Siltuximab
Handelsname:	Sylvant[®]
ATC-Code:	L04AC11

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

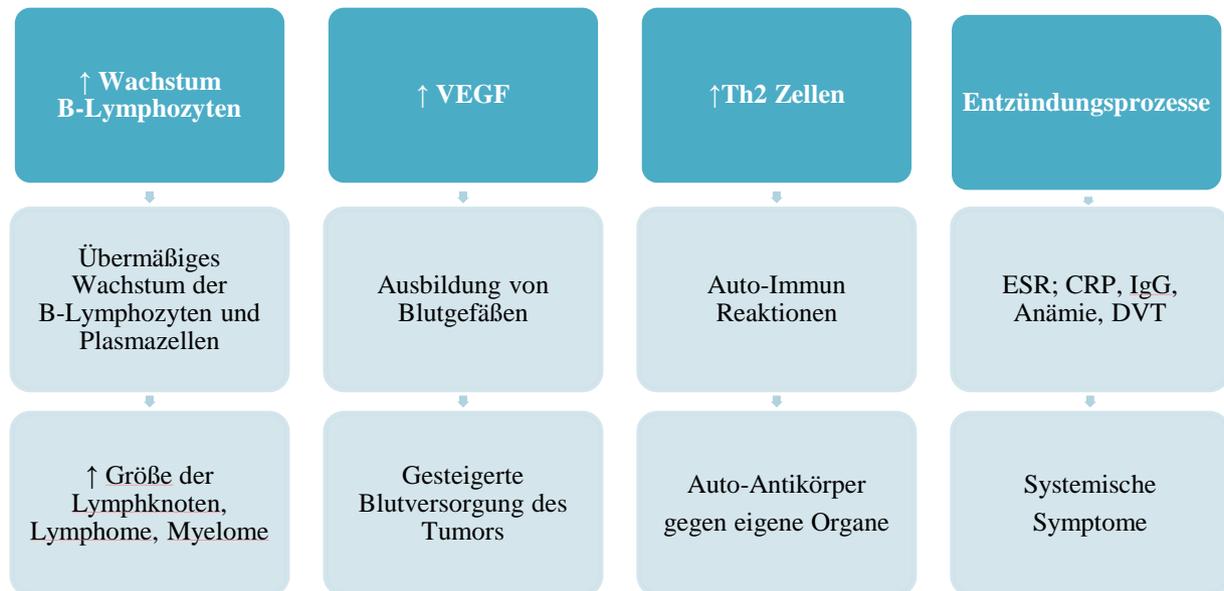
Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10302239	EU/1/14/928/001	100 mg	N1
10302245	EU/1/14/928/002	400 mg	N1

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Ursache der multizentrischen Castleman-Erkrankung (engl. MCD) ist zum heutigen Zeitpunkt nicht hinreichend geklärt. Es besteht jedoch die Vermutung, dass die MCD vor allem durch das Zusammenspiel von deregulierten inflammatorischen Markern, insbesondere dem Interleukin (IL)-6, entsteht (El-Osta und Kurzrock, 2011).

MCD-Patienten weisen eine hohe Produktion von IL-6 auf, die in den hyperplastischen Lymphknoten erfolgt. Diese Überproduktion ist für die verschiedenen systemischen Symptome verantwortlich und resultiert u.a. in einem erhöhten Wachstum der B-Lymphozyten sowie einer gesteigerten Vaskularität der Lymphknoten. Daneben ist auch ein entzündliches Ansprechen zu beobachten, das u.a. durch erhöhte Laborparameter (BSG, CRP etc.) zum Ausdruck kommen kann. Auch können autoimmune Phänomene auftreten (van Rhee et al., 2010). Die nachfolgend aufgeführte Abbildung 1 veranschaulicht die hier aufgeführten pathophysiologischen Mechanismen der Wirkung von IL-6 bei MCD zusammenfassend.



CRP:C-reaktives Protein; DVT: Deep Vein Thrombosis = Tiefe Venenthrombose; BSR: Blutsenkungsgeschwindigkeit; IgG: Immunglobulin G; Th2: Type 2 helper T-lymphocytes = Typ 2 Helferzelle der T-Lymphozyten; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Abbildung 1: Pathophysiologie der Wirkung von IL-6 in MCD-Patienten, adaptiert nach (van Rhee et al., 2010)

IL-6 ist ein pleiotropes, pro-inflammatorisches Zytokin das durch eine Vielzahl von Zelltypen produziert wird. Neben T- und B-Zellen sind auch Lymphozyten, Monozyten, Fibroblasten sowie maligne Zellen an diesem Prozess beteiligt (van Rhee et al., 2010, El-Osta und Kurzrock, 2011). Die Deregulierung von IL-6 Signalen stellt einen Kernmechanismus bei der Entwicklung von verschiedenen entzündlichen und malignen Erkrankungen dar.

Die cDNA Sequenzen, welche für IL-6 und den IL-6 Rezeptor (IL-6R) kodieren wurden in den Jahren 1986 und 1989 durch Kishimoto et al. kloniert (van Rhee et al., 2010). Dies war der Auftakt für weitere Untersuchungen, die eine gezielte Hemmung der IL-6-Produktion als vielversprechenden therapeutischen Mechanismus verfolgten. Im Fokus dieser Untersuchungen standen onkologische sowie autoimmun- und chronisch entzündliche Erkrankungen. Die eingesetzten Wirkstoffe hemmten entweder den IL-6R oder die IL-6 Produktion, führten zu Beginn teilweise jedoch auch zu erheblichen Problemen. Diese bestanden beispielsweise in einer raschen Inaktivierung des Wirkstoffs, die durch das eigene Immunsystem ausgelöst und damit zu einer zu kurzen Halbwertszeit führte, oder anaphylaktoiden Reaktionen. Daher wurden zunehmend monoklonale Antikörper (mAbs) entwickelt, welche diese Probleme nicht vorwiesen. Die neu entwickelten Antikörper, zu

denen auch Siltuximab gehört, wurden in klinischen sowie prä-klinischen Studien untersucht und konnten zunehmend bessere Erfolge hinsichtlich der Tolerabilität, Sicherheit und Effektivität im Vergleich zu den alten getesteten Ansätzen zeigen. (Ataie-Kachoie et al., 2013)

Siltuximab ist ein monoklonaler, chimärer Antikörper mit starker Affinität, der stabile Komplexe mit löslichen, bioaktiven Formen des humanen IL-6 bildet (Janssen, 2014). Siltuximab verhindert die Bindung des humanen IL-6 sowohl an lösliche als auch an membrangebundene IL-6R. Die variable Region von Siltuximab ist abgeleitet vom murinen Anti-IL-6-Antikörper, CLB8, die konstante Region vom humanen IgG1k Molekül. Siltuximab bindet und neutralisiert das menschliche IL-6 mit hoher Affinität und Spezifität (Ataie-Kachoie et al., 2013), indem es den hexamerischen Signalisierungskomplex mit dem Glykoprotein GP130 an der Zelloberfläche hemmt (El-Osta und Kurzrock, 2011, van Rhee et al., 2010). Durch die Hemmung der Bindung von IL-6 an den IL-6R kommt es zu einer Blockade des IL-6/IL-6R/gp130 Signaltransduktionsweges und somit zu einer Entzündungshemmung und zum Rückgang der Tumorstadiumsaktivität (Ataie-Kachoie et al., 2013). Siltuximab zeigt zudem eine lange Halbwertszeit (zwei Wochen) ohne signifikante Immunogenität, was in einem verbesserten klinischen Nutzen resultiert (Ataie-Kachoie et al., 2013).

Der Siltuximab Wirkmechanismus ist in Abbildung 2 illustrativ dargestellt.

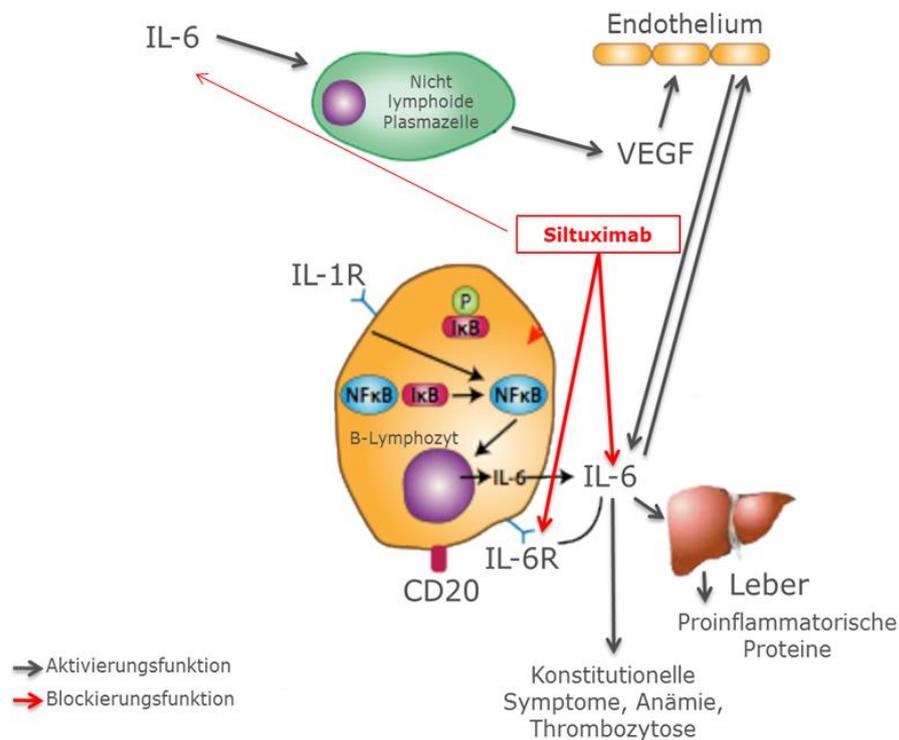


Abbildung 2: Siltuximab Wirkmechanismus adaptiert nach (El-Osta und Kurzrock, 2011)

Ergebnisse einer Phase-I-Dosisfindungsstudie mit Siltuximab bei Patienten mit symptomatischer MCD verdeutlichen die Effektivität einer Anti-IL-6-Therapie. Bei 18 (78 %) von insgesamt 23 Patienten wurde eine klinische Verbesserung erzielt, die durch eine Symptomreduktion sowie Normalisierung der Laborparameter zum Ausdruck kam (Janssen, 2012).

Aufgrund der positiven Resultate wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte multizentrische Phase-II-Studie durchgeführt, die die erhebliche Wirkung von Siltuximab auf patientenrelevante Endpunkte zeigte (Janssen, 2013). Eine detaillierte Darstellung der einzelnen Endpunkte findet sich in Modul 4.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im Gegensatz zur unizentrischen Castleman-Erkrankung (engl. UCD) – welche normalerweise durch die chirurgische Entfernung des befallenen Gewebes (z.B. durch

Splenektomie) behandelbar ist (Ataie-Kachoie et al., 2013, Muskardin et al., 2012, Chronowski et al., 2001) – ist bei der MCD ein operativer Eingriff nur sehr selten erfolgreich bzw. kann hierdurch höchstens eine vorübergehende Symptomlinderung erzielt werden (Roca und Torres, 2009). Zur Behandlung der MCD wird deshalb ein ganzheitlicher, systemischer Ansatz benötigt (Ataie-Kachoie et al., 2013, Muskardin et al., 2012, Chronowski et al., 2001, Waterston und Bower, 2004).

Trotz eines hohen medizinischen Behandlungsbedarfs der betroffenen Patienten gibt es derzeit weder in Europa noch in den USA zugelassene Wirkstoffe für die Indikation der MCD. Die bisherigen Behandlungsstrategien greifen regelmäßig auf einen oder mehrere Wirkstoffe zurück, die in anderen Indikationen indiziert sind und damit zur Behandlung der MCD außerhalb des zugelassenen Indikationsgebiets im sog. Off-Label-Use Verwendung finden. Weder liegen klinische Behandlungsleitlinien, noch standardisierte klinische Kriterien oder fachliche Stellungnahmen vor, die eine Behandlungsentscheidung stützen. Dementsprechend existiert bislang kein Goldstandard zur Behandlung der MCD (Ataie-Kachoie et al., 2013, Waterston und Bower, 2004). Generell ist die Datenlage für diese sehr seltene und heterogene Krankheit derzeit äußerst unzureichend und im Wesentlichen auf wenige Fallberichte und -serien beschränkt (Ataie-Kachoie et al., 2013). Demnach werden Behandlungsentscheidungen vornehmend aus der ärztlichen Erfahrung heraus und unter Berücksichtigung patientenindividueller Präferenzen getroffen (Ataie-Kachoie et al., 2013).

Die derzeit angewendeten Behandlungsoptionen konzentrieren sich vorwiegend auf die zytotoxische Chemotherapie, Immunmodulation und ausgewählte Biologikatherapien, wobei keinerlei aussagekräftige Evidenz über die Wirksamkeit und Sicherheit bei MCD-Patienten vorhanden ist (Waterston und Bower, 2004, El-Osta und Kurzrock, 2011, van Rhee et al., 2010).

Mit Siltuximab steht Patienten mit MCD erstmals eine in Europa und den USA zugelassene Substanz zur Verfügung stehen, die eine hohe Tumor- und Symptomansprechrate mit einer guten Verträglichkeit vereinbart (weitere Informationen sind in Modul 4.3.1 zu finden).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
SYLVANT ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multizentrischer Castleman Krankheit (Multicentric Castleman`s Disease, MCD), die HIV (humanes Immundefizienz Virus) negativ und HHV 8 (humanes Herpesvirus 8) negativ sind.	ja	22.05.2014	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Anwendungsgebiete wurden der Fachinformation von Sylvant® entnommen. Angaben zur Zulassungserteilung wurden von Janssen zur Verfügung gestellt.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	---

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte Informationen zu Angaben für das Arzneimittel, das zugelassene Anwendungsgebiet sowie aktuelle Behandlungsregime im Anwendungsgebiet zu identifizieren. Der Suchraum hierfür wurde auf eine unsystematische, orientierende Suche bei PubMed beschränkt sowie um eine Freihandsuche ergänzt. Der Suchzeitraum wurde nicht beschränkt. Die Auswahl erfolgte nach bestverfügbarer Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, sofern verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

Für Abschnitt 2.1.1

Die Informationen wurden dem Fachinformationstext für Siltuximab entnommen, da diese die sichersten Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben enthält.

Für Abschnitt 2.1.2

Die Informationen in diesem Abschnitt wurden ebenfalls direkt der Fachinformation für Siltuximab entnommen.

Um Angaben zu verfügbaren und vergleichbaren Therapien zu erhalten, wurde zwecks Identifizierung öffentlich zugänglicher Leitlinien die im Folgenden beschriebene Leitlinienrecherche durchgeführt:

Die verwendete Suchstrategie zur Identifizierung relevanter Leitlinien richtete sich nach den Eingabemöglichkeiten der unterschiedlichen Datenbanken. In den meisten Fällen erfolgte ein erster Rechschritt unter Verwendung des Wortes „multicentric“ oder „castleman disease“ und eine anschließende Handsuche.

Es wurde eine Recherche in der bibliographischen Datenbank PubMed durchgeführt.

Daneben wurde in den Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guidelines International Network (G-I-N) und des National Guideline Clearinghouse (NGC) recherchiert. Zudem wurden die Internetseiten von fachübergreifenden und fachspezifischen nationalen und internationalen Leitlinienanbietern durchsucht. Insgesamt wurde somit in den folgenden Datenbanken recherchiert:

- PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
- The Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>)
- G-I-N (Guidelines International Network) (<http://www.g-i-n.net/>)
- NGC (National Guideline Clearinghouse) (<http://www.guideline.gov/>)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Canadian Medical Association Infobase (<http://www.cma.ca/cpgs/>)
- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>)
- NHS Evidence in Health and Social Care (<http://www.evidence.nhs.uk/default.aspx>)
- TRIP (<http://www.tripdatabase.com/>)
- DAHTA Datenbank (<http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/dahta.htm>)
- Google Scholar (<http://scholar.google.de/>)

Da bei dieser Recherche keine klinischen Behandlungsleitlinien identifiziert wurden, wurden die Angaben zu verfügbaren und vergleichbaren Therapien aktuellen Übersichtsarbeiten entnommen.

Des Weiteren wurde in Internetdatenbanken von Behörden nach öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen bzw. Studienunterlagen gesucht:

- Amerikanische Arzneimittelbehörde (<http://www.fda.gov>)
- Europäische Arzneimittelbehörde (<http://www.ema.europa.eu>)
- G-BA (<http://www.g-ba.de>)
- IQWiG (<http://www.iqwig.de>)

Für Abschnitt 2.2

Die Anwendungsgebiete wurden der Fachinformation für Siltuximab entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an

- 1 ATAIE-KACHOIE, P., POURGHOLAMI, M. H. & MORRIS, D. L. 2013. Inhibition of the IL-6 signaling pathway: a strategy to combat chronic inflammatory diseases and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*, 24, 163-73.
- 2 CHRONOWSKI, G. M., HA, C. S., WILDER, R. B., CABANILLAS, F., MANNING, J. & COX, J. D. 2001. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer*, 92, 670-676.
- 3 EL-OSTA, H. E. & KURZROCK, R. 2011. Castleman's disease: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Oncologist*, 16, 497-511.
- 4 JANSSEN 2012. Clinical Study Report C0328T03, Phase I, A Phase 1 Study of Multiple Intravenous Administrations of a Chimeric Antibody Against Interleukin-6 (CNTO 328) in Subjects with B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Multiple Myeloma, or Castleman's Disease.
- 5 JANSSEN 2013. Clinical Study Report CNTO328MCD2001; Phase 2. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of CNTO

- 328 (Anti IL-6 Monoclonal Antibody) Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care in Subjects With Multicentric Castleman's Disease.
- 6 JANSSEN. 2014. *Fachinformation Sylvant 100/400 mg, Stand Juni 2014* [Online]. Available: www.fachinfo.de.
- 7 MUSKARDIN, T. W., PETERSON, B. A. & MOLITOR, J. A. 2012. Castleman disease and associated autoimmune disease. *Curr Opin Rheumatol*, 24, 76-83.
- 8 ROCA, B. & TORRES, V. 2009. Castleman's disease presenting as fever of unknown origin: diagnostic value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography. *Am J Med Sci*, 337, 295-6.
- 9 VAN RHEE, F., STONE, K., SZMANIA, S., BARLOGIE, B. & SINGH, Z. 2010. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol*, 8, 486-98.
- 10 WATERSTON, A. & BOWER, M. 2004. Fifty years of multicentric Castleman's disease. *Acta Oncol*, 43, 698-704.