

## REPATHA<sup>MC</sup> – Hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote

FÉVRIER 2018

**Marque de commerce :** Repatha

**Dénomination commune :** Évolocumab

**Fabricant :** Amgen

**Forme :** Solution injectable sous-cutanée (minidoseur)

**Teneur :** 120 mg/ml (3,5 ml)

**Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception (hypercholestérolémie familiale homozygote)**

**Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées (hypercholestérolémie familiale hétérozygote)**

### RECOMMANDATION – Hypercholestérolémie familiale homozygote

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Repatha<sup>MC</sup> en minidoseur à la teneur de 120 mg/ml (3,5 ml) sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), selon la même indication reconnue pour le paiement en vigueur.

### Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) confirmée par génotypage ou par phénotypage :
  - lors d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins 2 hypolipémiants de classes différentes à doses optimales.

Le phénotypage est défini par les 3 éléments suivants :

- une concentration de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) > 13 mmol/l avant le début d'un traitement;
- la présence de xanthomes avant l'âge de 10 ans;
- la présence chez les deux parents d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit une diminution d'au moins 20 % de C-LDL par rapport aux valeurs de base. Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les autorisations pour l'évolocumab sont données à raison d'une dose maximale de 420 mg toutes les 2 semaines.

### **RECOMMANDATION – Hypercholestérolémie familiale hétérozygote**

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire le minidoseur de Repatha<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), à moins que la condition suivante soit respectée. Le cas échéant, une indication reconnue pour le paiement est proposée.

#### **Condition**

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre acceptable le coût de Repatha<sup>MC</sup> en minidoseur.

#### **Indication reconnue pour le paiement**

- ♦ pour le traitement des adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), confirmée par génotypage ou par phénotypage, chez qui l'utilisation d'une statine à dose optimale en association avec l'ézétimibe n'a pas permis un contrôle adéquat de la cholestérolémie, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication.

Chez les patients sans maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par une réduction de la concentration de C-LDL d'au moins 50 % par rapport à la valeur de base, soit avant tout traitement hypolipémiant.

Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par l'atteinte d'une concentration de C-LDL < 2 mmol/l.

Le phénotypage est défini par une concentration de C-LDL > 4 mmol/l chez les enfants de moins de 16 ans ou > 4,9 mmol/l chez les adultes avant le début d'un traitement et au moins un des éléments suivants :

- une histoire familiale d'HFHe confirmée par génotypage chez un parent du premier degré;
- la présence d'une mutation causant une hypercholestérolémie familiale des gènes LDLR, ApoB ou PCSK9 chez un parent du premier degré;
- la présence de xanthes chez la personne ou chez un des parents du premier ou du deuxième degré;
- la présence d'un arc cornéen avant l'âge de 45 ans chez un parent du premier degré;
- une histoire familiale d'une concentration de C-LDL > 4,9 mmol/l chez un parent adulte du premier degré ou  $\geq 4$  mmol/l chez un parent du premier degré âgé de moins de 18 ans;
- une histoire familiale d'une concentration du cholestérol total > 7,5 mmol/l chez un parent adulte du premier ou du deuxième degré ou > 6,7 mmol/l chez un parent du premier degré âgé de moins de 16 ans.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit une diminution  $\geq 40\%$  de la concentration de C-LDL par rapport à la valeur avant le début du traitement avec l'évolocumab. Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'évolocumab sont données à raison d'une dose maximale de 140 mg toutes les 2 semaines **ou de 420 mg tous les mois.**

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'évolocumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G2 (IgG2) humain. Il est notamment indiqué comme traitement d'appoint à la dose maximale tolérée d'une statine lorsqu'une réduction additionnelle de C-LDL est souhaitée chez les patients adultes atteints d'HFHe. Il est également indiqué comme traitement d'appoint aux statines, à l'ézétimibe ou à l'aphérèse chez les patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'HFHo. Le minidoseur automatisé comprend une cartouche préremplie à usage unique. Chaque cartouche libère 420 mg d'évolocumab pour une administration par voie sous-cutanée en neuf minutes. Son usage permet d'injecter en une seule fois une dose de 420 mg, contrairement au stylo (140 mg/ml [1,0 ml]) qui nécessite trois injections pour obtenir la même dose. Ce stylo d'évolocumab est inscrit sur les listes des médicaments à certaines conditions, pour le traitement des personnes atteintes d'HFHo, tandis que pour le traitement des personnes atteintes d'HFHe, le ministre a reporté sa décision en raison d'un processus de négociation d'une entente d'inscription. Il s'agit de la première évaluation de l'évolocumab à la teneur de 120 mg/ml (3,5 ml), en minidoseur, par l'INESSS.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique de l'évolocumab administré par voie sous-cutanée pour le traitement de l'HFHo à la dose de 420 mg administrée toutes les quatre semaines ou toutes les deux semaines lorsque les concentrations de C-LDL ne sont pas suffisamment abaissées (TESLA Part B [Raal 2015]). Quant à la forme hétérozygote, l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique de l'évolocumab à la dose de 140 mg administrée toutes les deux semaines et à celle de 420 mg administrée tous les mois. En effet, les résultats de l'étude RUTHERFORD-2 (Raal 2015) ont démontré que l'efficacité et l'innocuité de ces deux doses sont similaires chez cette population.

Dans les présents travaux, parmi les publications analysées, celle de Dent (2016) ainsi qu'une étude pharmacocinétique non publiée sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

### Publication de Dent

Cette publication présente les données de deux essais multicentriques de phase III, réalisés en groupes parallèles, à répartition aléatoire et à devis ouvert (Thomas-1 et Thomas-2). Ces études ont pour but d'évaluer la capacité des patients à s'administrer à domicile une dose complète d'évolocumab, au moyen d'un des trois dispositifs suivants : le minidoseur, la seringue ou le stylo. Seule l'étude Thomas-2, d'une durée de 12 semaines, a pour objectif d'évaluer la capacité des patients à s'administrer à domicile

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'évolocumab une fois par mois, au moyen d'une injection unique avec le minidoseur ou de trois injections avec le stylo. Les 164 adultes qui participaient à cette étude étaient atteints d'hypercholestérolémie ou de dyslipidémie mixte et recevaient une statine avec ou sans ézétimibe. Les principaux résultats obtenus sont les suivants :

Lors des administrations aux semaines 4 et 8, environ 95 % des injections auraient été administrées complètement, selon les participants. Il n'y avait pas d'évaluation après la 8<sup>e</sup> semaine. Concernant l'effet sur les concentrations de C-LDL, les résultats sont les suivants :

- La différence de la moyenne des moindres carrés du C-LDL entre les valeurs de base et la moyenne des résultats aux semaines 10 et 12 est de -64,5 % (IC95 % : -69,2 % à -59,8 %) avec le stylo.
- La différence de la moyenne des moindres carrés du C-LDL entre les valeurs de base et la moyenne des résultats aux semaines 10 et 12 est de -67,9 % (IC95 % : -72,6 % à -63,2) avec le minidoseur.

L'évaluation de l'administration réussie d'une dose complète d'évolocumab s'est faite par téléphone et donc en se basant sur la déclaration du patient quant à sa capacité à s'administrer toute la dose. Cette autoévaluation constitue une limite de l'étude. Cependant, le changement de couleur du voyant lumineux du minidoseur ou de la fenêtre du stylo permettait au patient de s'assurer que toute la dose du médicament avait été administrée.

La différence des concentrations de C-LDL entre les valeurs de base et les valeurs moyennes des résultats aux semaines 10 et 12 est jugée semblable pour le stylo et le minidoseur. De plus, cette réduction est similaire à ce qui a déjà été observé dans les études pivots. Les effets indésirables étaient généralement de faible intensité. Aucun effet indésirable lié à l'arrêt du traitement n'a été mentionné avec le minidoseur, mais un tel effet est survenu chez un sujet qui se servait du stylo.

### **Étude pharmacocinétique**

Une étude non publiée multicentrique de phase I, à répartition aléatoire et à devis ouvert, a été réalisée chez 292 volontaires en bonne santé. Elle compare, entre autres, le profil pharmacocinétique de l'administration par minidoseur d'une dose de 420 mg d'évolocumab en une injection unique à celui de trois injections de 140 mg avec le stylo. Les résultats montrent que les deux produits sont bioéquivalents. En effet, l'intervalle de confiance à 90 % du ratio de la surface sous la courbe et le ratio de la concentration plasmatique maximale des formulations d'évolocumab comparées est compris entre 80 % et 125 %. La valeur moyenne de la concentration plasmatique maximale est également incluse dans cet intervalle. Cela correspond aux seuils établis par Santé Canada.

### **Besoin de santé**

Le minidoseur permet au patient de s'administrer en une seule injection la dose de 420 mg, comparativement à trois injections successives avec le stylo. L'usage d'une seule injection au lieu de trois se traduit par moins d'inconfort pour le patient.

À la lumière de ces éléments, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'évolocumab en minidoseur à la teneur de 120 mg/ml (3,5 ml).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

### **JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Le prix de vente garanti du minidoseur contenant 420 mg d'évolocumab est de 605 \$. Chez un patient atteint d'HFHo, ce prix correspond au coût mensuel de traitement. Ce dernier est de 838 \$ pour une administration de 420 mg avec les stylos de 140 mg d'évolocumab. Dans certaines circonstances, la fréquence d'injection peut être augmentée toutes les 2 semaines; le coût mensuel de traitement est alors de 1 210 \$ avec le minidoseur et de 1 676 \$ avec le stylo. Chez un patient atteint d'HFHe, le coût mensuel de traitement avec le minidoseur s'élève également à 605 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, chez les patients atteints d'HFHo, l'INESSS a effectué une analyse de minimisation des coûts pour juger de l'efficacité de la nouvelle teneur d'évolocumab. Il en ressort qu'à la posologie de 420 mg par mois, le coût annuel du traitement administré avec le minidoseur (7 263 \$) est moins élevé que celui du traitement administré avec le stylo (10 057 \$), ce qui en fait une stratégie efficiente.

Pour la population atteinte d'HFHe, la nature de la présente demande permet l'utilisation de l'analyse pharmacoéconomique soumise lors de l'évaluation du stylo d'évolocumab. Toutefois, les résultats générés par cette analyse coût-utilité ont été, et sont toujours, jugés empreints d'une trop grande incertitude, ce qui rend leur interprétation hasardeuse. Par conséquent, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer l'efficacité du minidoseur d'évolocumab pour l'HFHe.

### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

#### **Analyse d'impact budgétaire**

##### Hypercholestérolémie familiale homozygote

L'analyse d'impact budgétaire présentée par le fabricant est basée sur celle réalisée par l'INESSS dans l'évaluation précédente de Repatha<sup>MC</sup>, en juin 2016. Il est estimé que ■, ■ et ■ patients seraient traités avec l'évolocumab sur trois ans, respectivement. De plus, le fabricant suppose que ■ ces patients utiliseraient le stylo et qu'ils changeraient pour le minidoseur suivant son inscription.

Un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

L'INESSS utilise une autre approche que celle préconisée par le fabricant pour la détermination de la population admissible au traitement. En effet, selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1<sup>er</sup> août 2016 au 31 juillet 2017, 22 personnes assurées ont reçu l'évolocumab pour le traitement de l'HFHo; l'INESSS suppose que ce nombre de patients ne devrait pas changer d'ici trois ans. De plus, il retient l'hypothèse selon laquelle, dès la première année, tous les patients utiliseraient le minidoseur pour l'administration du l'évolocumab.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

**Impacts budgétaires de l'inscription du minidoseur de Repatha<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT<sup>a</sup></b>				
RAMQ	172 453 \$	172 453 \$	172 453 \$	517 358 \$
Nombre de personnes	22	22	22	22 <sup>b</sup>
<b>IMPACT NET<sup>c</sup></b>				
RAMQ	-61 459 \$	-61 459 \$	-61 459 \$	-184 378 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Ainsi, des économies de 184 378 \$ seraient réalisées sur le budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du minidoseur contenant une dose totale de 420 mg.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

L'analyse d'impact budgétaire présentée par le fabricant est également basée sur celle réalisée par l'INESSS. Il est ainsi estimé que ■, ■ et ■ patients seraient traités avec l'évolocumab pour l'HFHe sur trois ans, respectivement. Dans le scénario où le minidoseur est inscrit, ■ % des patients recevant le stylo seraient transférés vers celui-ci.

Un impact budgétaire net de ■ \$ sur trois ans est estimé sur le budget de la RAMQ.

L'INESSS est en accord avec la plupart des hypothèses formulées par le fabricant. Toutefois, dans son scénario de référence, il ne considère pas le stylo d'évolocumab comme un comparateur adéquat, puisqu'il n'est pas inscrit aux listes pour cette indication. Il considère plutôt que le minidoseur s'ajoute à l'ézétimibe, avec ou sans statines, ou aux statines seules. Sinon, la différence de taille de population entre l'analyse de l'INESSS et celle du fabricant provient d'une mise à jour de la date estimée d'inscription du traitement.

**Impacts budgétaires de l'inscription du minidoseur de Repatha<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT<sup>a</sup></b>				
RAMQ	4 012 544 \$	7 172 935 \$	11 266 899 \$	22 452 378 \$
Nombre de personnes	552	988	1 551	1 551 <sup>b</sup>
<b>IMPACT NET<sup>c</sup></b>				
RAMQ	4 181 730 \$	7 541 827 \$	11 908 960 \$	23 632 517 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>d</sup>			18 887 108 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>e</sup>			40 836 989 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de la prévalence, passant de 0,46 % à 0,37 %.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de la prévalence, passant de 0,46 % à 0,8 %.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ainsi, des coûts additionnels d'environ 23,6 M\$ seraient imputés au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription du minidoseur d'évolocumab pour le traitement de l'HFHe.

#### CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent, d'une part, d'inscrire Repatha<sup>MC</sup> en minidoseur, à la teneur de 120 mg/ml (3,5 ml), sur les listes des médicaments pour le traitement de l'HFHo et, d'autre part, de ne pas l'inscrire pour le traitement de l'HFHe, à moins que certaines conditions soient respectées. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leurs recommandations :

- L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de Repatha<sup>MC</sup> à la dose de 420 mg administrée tous les mois ou toutes les deux semaines au moyen du stylo, pour le traitement de l'HFHo.
- L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de Repatha<sup>MC</sup> à la dose de 140 mg administrée toutes les deux semaines et à la dose de 420 mg administrée tous les mois au moyen du stylo, pour le traitement de l'HFHe. L'efficacité et l'innocuité de ces deux doses sont similaires chez la population concernée.
- Les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que l'innocuité de l'évolocumab administré à l'aide du minidoseur à la dose de 420 mg sont semblables à ceux de trois injections de 140 mg administrées au moyen du stylo.
- L'usage d'une seule injection au moyen du minidoseur au lieu de trois avec le stylo se traduit par moins d'inconfort pour le patient.
- Le minidoseur est une stratégie efficace pour le traitement de l'HFHo, alors que pour le traitement de l'HFHe, son efficacité n'a pu être évaluée.
- Chez la population atteinte d'HFHo, des économies de 184 378 \$ seraient réalisées sur le budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du minidoseur, alors que pour l'HFHe, il s'agit de coûts additionnels d'environ 23,6 M\$.

Les recommandations des membres figurent au début de cet avis et elles constituent la position de l'INESSS.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Pour le traitement de l'HFHe, le stylo d'évolocumab représente un comparateur adéquat; toutefois, le ministre a sursis à sa décision. Il est à noter que le coût annuel du traitement administré avec le minidoseur, à la posologie de 420 mg par mois, serait semblable à celui du traitement administré avec le stylo à la posologie de 140 mg toutes les deux semaines.
- L'évolocumab fait l'objet d'un processus de négociation d'une entente d'inscription entre le fabricant et l'Alliance pancanadienne pharmaceutique. Advenant une entente d'inscription pour le stylo, ses issues pourraient être tenues en compte s'il y a instauration d'un tel processus pour le minidoseur.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Dent R, Joshi R, Djedjos CS, et coll.** Evolocumab lowers LDL-C safely and effectively when self-administered in the at-home setting. Springerplus [En ligne. Page publiée le 9 mars 2016] DOI: 10.1186/s40064-016-1892-3.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Repatha<sup>MC</sup> – Hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote. INESSS; 2016. Disponible à :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

[http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Ao%C3%BBt\\_2016/Repatha\\_HFHo\\_et\\_HFHe\\_2016\\_06.pdf](http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Ao%C3%BBt_2016/Repatha_HFHo_et_HFHe_2016_06.pdf)

- **Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et coll.** Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341-50.
- **Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et coll.** PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331-40.

*D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).