

**INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA ( 01/ 12/ 2008)**

**PANITIMUMAB**

**Datos del solicitante**

Dra. XXX del Servicio de oncología y el Dr. Antonio Fernández Aramburu Jefe de Sección de oncología solicitan la inclusión de **Panitimumab (Vectibix®)** para el tratamiento en monoterapia de pacientes con carcinoma colorrectal metastático (CCRm) que exprese EGFR con KRAS no mutado (wild-type), tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

**Datos del medicamento**

**DCI:** PANITIMUMAB

**Grupo terapéutico:** L01XC: OTROS CITOSTÁTICOS: ANTICUERPOS MONOCLONALES

**Forma farmacéutica:** Concentrado para solución para perfusión.

**Composición cualitativa y cuantitativa:** Cada vial contiene 20 mg/ml de Panitimumab.

**Vía de administración:** Intravenosa

**Presentaciones comerciales:**

<b>Dosificación y Forma farmacéutica</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Laboratorio</b>	<b>Presentación</b>	<b>PVL + IVA</b>
Viales 20mg/ml	VECTIBIX ®	AMGEN	100 mg/ vial 5ml	416,13€
			400 mg/ vial 20 ml	1664 €

**Farmacología**

**Acción farmacológica:**

Panitimumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano IgG2 obtenido por tecnología de ADN recombinante. Se une con gran afinidad y especificidad al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El EGFR es una

glucoproteína transmembrana perteneciente a una subfamilia de receptores de las tirosinquinasa de tipo I, que incluye además del EGFR (HER1/c-ErbB-1), a HER2, HER3 y HER4. Como indica su nombre, el factor de crecimiento epidérmico (EGF) potencia el crecimiento

celular en tejidos epiteliales, tanto normales (de piel y folículos pilosos), como de una variedad de células tumorales.

Panitumumab se une al dominio de fijación del ligando del EGFR. Con esto se inhibe la autofosforilación del receptor que en condiciones normales los ligandos inducen. La unión del panitumumab al EGFR además provoca la internalización del receptor, la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis y un descenso en la producción de IL 8 y del factor de crecimiento del endotelio vascular. Así, bloquea el crecimiento y la supervivencia de células tumorales que expresen el EGFR.

Por otro lado, **el gen KRAS** (homólogo del oncogén rat del virus del sarcoma 2 de Kirsten) codifica una pequeña proteína implicada en la transducción de señales. El estímulo del EGFR activa el gen KRAS que favorece la proliferación celular, supervivencia celular y angiogénesis. En diversos tumores humanos se producen mutaciones activadoras del gen KRAS, que se han relacionado con la oncogénesis y progresión tumoral. Panitumumab sólo actúa sobre células tumorales que no tengan el gen KRAS mutado, puesto que en aquellas en las que si lo esta, el crecimiento celular no esta controlado por el EGFR y seguirán creciendo aunque se bloquee éste.

#### **Indicaciones:**

Vectibix® está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que

exprese EGFR **con KRAS no mutado** (wild-type), tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

#### **Administración y Posología:**

Dosis recomendada = **6 mg/kg de peso corporal/2 semanas.**

Dilución en **SF al 0,9%** en un volumen total de 100 ml. La concentración final no debe exceder los 10 mg/ml . Dosis superiores a 1000 mg deben diluirse en 150 ml.

Administración en infusión intravenosa (i.v.) mediante bomba de infusión a través de una vía periférica o de un catéter permanente y utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 ó 0,22 micrómetros dispuesto en línea.

El tiempo de infusión recomendado es de aproximadamente **60 minutos** excepto para dosis superiores a 1000 mg donde se recomiendan 90 minutos.

La vía de infusión debe limpiarse con SF 0,9% antes y después de la administración para evitar mezcla con otros medicamentos La solución no se debe administrar en forma de inyección i.v. directa o en bolus

#### **Farmacocinética:**

Vectibix® en monoterapia o en combinación con quimioterapia presenta una farmacocinética no lineal.

Tras la administración de una dosis única de panitumumab en una infusión de 1 h, el área bajo la curva de concentración-tiempo

(AUC) presentó un aumento mayor que el proporcional a la dosis y el aclaramiento (Cl) de panitumumab se redujo de 30,6 a 4,6 ml/día/kg cuando la dosis se incrementó de 0,75 a 9 mg/kg. Sin embargo, para dosis superiores a 2 mg/kg, el AUC de panitumumab aumenta de forma aproximadamente proporcional a la dosis.

Siguiendo la pauta posológica recomendada (6 mg/kg administrado una vez cada dos semanas como infusión de 1 hora), las concentraciones en estado estacionario de panitumumab se alcanzaron tras la tercera infusión con concentraciones pico y valle medias ( $\pm$  DE) de  $213 \pm 59$  y  $39 \pm 14$  microgramos/ml, respectivamente.

El AUC<sub>0-tau</sub> y Cl medios ( $\pm$  DE) fueron de  $1306 \pm 374$  microgramos día/ml y  $4,9 \pm 1,4$  ml/kg/día, respectivamente.

La semivida de eliminación fue aproximadamente de 7,5 días (intervalo: 3,6 a 10,9 días).

Se realizó un análisis farmacocinético en la población para estudiar los posibles efectos de las covariables seleccionadas sobre la farmacocinética de panitumumab.

Los resultados sugieren que la edad, sexo, tipo de tumor, raza, función hepática, función renal, los agentes de quimioterapia y la expresión de EGFR en las células tumorales no tienen una clara repercusión en la farmacocinética de panitumumab.

No se han realizado ensayos para evaluar la farmacocinética de panitumumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se observaron diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética de

panitumumab en ensayos clínicos realizados en pacientes entre 26 y 85 años.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Pacientes con neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar.

### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas, un efecto farmacológico observado con los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), se presentan en casi todos los pacientes (aproximadamente el 90%) tratados con Vectibix®, y la mayoría son de naturaleza leve o moderada. Si el paciente sufre reacciones dermatológicas de grado 3 (NCI-CTC/CTCAE) o superior, o que se consideran intolerables, se debe interrumpir temporalmente la administración de Vectibix® hasta que hayan mejorado las reacciones ( $\leq$  grado 2). Cuando hayan mejorado a  $\leq$  grado 2, se reiniciará la administración de Vectibix® al 50% de la dosis original. Si las reacciones no se vuelven a presentar, se puede proceder al escalado de la dosis de Vectibix® en incrementos del 25% hasta alcanzar la dosis recomendada. Si no se resuelven las reacciones (hasta  $\leq$  grado 2) tras la suspensión de una o dos dosis de Vectibix®, o si las reacciones reaparecen o se vuelven intolerables cuando se

administra un 50% de la dosis original, se debe interrumpir el uso de Vectibix® de forma permanente.

En los ensayos clínicos, tras el desarrollo de reacciones dermatológicas graves (incluida la estomatitis), se notificaron casos de complicaciones infecciosas que incluyeron sepsis, que de forma rara provocaron la muerte, y abscesos locales que requirieron incisión y drenaje. En aquellos pacientes que presenten reacciones dermatológicas graves o cuyas reacciones empeoren mientras reciben Vectibix®, se debe monitorizar la aparición de secuelas inflamatorias o infecciosas y se deberá iniciar el tratamiento adecuado con rapidez. Se recomienda que los pacientes utilicen pantallas de protección y sombreros, y que limiten su exposición al sol durante el tratamiento con Vectibix® y cuando experimenten reacciones cutáneas/toxicidades dermatológicas, ya que la luz solar puede exacerbar las reacciones cutáneas que pueden producirse.

#### Complicaciones pulmonares

Los pacientes con antecedentes o signos de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se ha observado la posibilidad de aparición de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con el uso de inhibidores del EGFR. En el caso de un inicio agudo o un empeoramiento de los síntomas pulmonares, se debe interrumpir el tratamiento con Vectibix® y realizar una rápida evaluación de esos síntomas. Si se diagnostican neumonitis o infiltrados pulmonares, se debe interrumpir

el tratamiento con Vectibix® y el paciente deberá ser tratado de forma adecuada.

#### Hipomagnesemia:

Los pacientes en tratamiento con Vectibix® deben ser monitorizados periódicamente, cada dos semanas durante el tratamiento y a las ocho semanas de su finalización, para detectar la aparición de hipomagnesemia e hipocalcemia asociada.

#### Otras precauciones:

##### Vectibix® en combinación :

Con IFL: En los pacientes que recibieron Vectibix en combinación con un régimen de IFL [bolus de 5-fluorouracilo (500 mg/m<sup>2</sup>), leucovorina, (20 mg/m<sup>2</sup>) e irinotecán (125 mg/m<sup>2</sup>)] hubo una mayor incidencia de diarrea grave.

##### Con bevacizumab y regímenes de quimioterapia :

En un ensayo multicéntrico, abierto, de asignación aleatoria y que incluyó 1053 pacientes, se evaluó la eficacia de bevacizumab y regímenes de quimioterapia que contenían oxaliplatino o irinotecán cuando se administraron con o sin Vectibix® en el tratamiento de primera línea del CCRm. En un análisis intermedio realizado en 947 pacientes asignados de forma aleatoria, se observó una reducción del tiempo de supervivencia libre de progresión y un aumento de las muertes en pacientes que recibían Vectibix® en combinación con bevacizumab y quimioterapia. También se observó una mayor frecuencia de embolia pulmonar,

infecciones ( predominantemente de origen dermatológico), diarrea y deshidratación.

Por tanto, se debe evitar la administración de Vectibix® en combinación con IFL y con combinaciones de bevacizumab y quimioterapia.

### **Embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

No existen datos suficientes sobre la utilización de Vectibix® en mujeres embarazadas. El EGFR está implicado en el control del desarrollo prenatal y puede ser esencial para una adecuada organogénesis, proliferación y diferenciación del embrión en desarrollo. Por tanto, Vectibix® puede ser potencialmente dañino para el feto si se administra a mujeres embarazadas. Si se utiliza Vectibix® durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras recibe este medicamento, se le debe advertir del posible riesgo de aborto y de los riesgos para el feto.

#### **Lactancia**

Se desconoce si panitumumab se excreta en la leche humana. Puesto que la IgG humana se excreta en la leche humana, panitumumab también podría hacerlo. Se recomienda que las mujeres interrumpan la lactancia durante el tratamiento con Vectibix® y durante los tres meses posteriores a la última dosis.

#### **Fertilidad**

En los ensayos en animales se han observado efectos reversibles sobre el ciclo menstrual y una reducción en la fertilidad femenina en monos. Panitumumab puede

afectar a la capacidad de una mujer para quedarse embarazada.

### **Reacciones adversas**

El análisis de los datos obtenidos en pacientes tratados con Vectibix® en monoterapia (N = 920), muestra que las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones cutáneas que se presentan en aproximadamente el 90% de los pacientes.

Estas reacciones están relacionadas con los efectos farmacológicos de Vectibix®, y la mayoría son de naturaleza leve o moderada, con un 10% aproximadamente de casos graves (grado 3 o superior, NCI-CTC).

El perfil de seguridad de panitumumab en pacientes cuyo tumor expresa el gen KRAS no mutado (n = 123) concuerda en general con el perfil de seguridad global descrito anteriormente para la población con CCRm tratada en monoterapia. La única diferencia fue la frecuencia con que se notificaron náuseas, vómitos, disnea y tos que fueron muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) en el grupo del gen KRAS no mutado mientras que fueron frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) en la población global con CCRm tratada en monoterapia.

A continuación se enumeran las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

**-Digestivas:** muy frecuentes ( $>10\%$ ): diarrea que fue leve o moderada. El 2% de pacientes con gen KRAS no mutado presentaron diarrea notificada como grave. Las náuseas y vómitos fueron muy

frecuentes (>10%) en el grupo del gen KRAS no mutado mientras que fueron frecuentes (1-10%) en la población global con CCRm tratada en monoterapia.

- Respiratorias: disnea y tos fueron muy frecuentes (>10%) en el grupo del gen KRAS no mutado y fueron frecuentes (1-10%) en la población global con CCRm tratada en monoterapia

- Alérgicas/dermatológicas: muy frecuentes (>10%): erupciones exantemáticas (en cara, torax superior y espalda), eritema, exfoliación cutánea, prurito, ictiosis, fisuras cutáneas, paroniquia; frecuentes (1-10%): estomatitis, mucositis, onicolisis, hirsutismo, alopecia, sequedad nasal y sequedad de boca.

Tras la aparición de alteraciones cutáneas y subcutáneas graves, se notificaron casos de complicaciones infecciosas que incluyeron sepsis (en casos poco frecuentes provocaron la muerte) y abscesos locales (requirieron incisión y drenaje). La mediana de tiempo hasta la aparición del primer síntoma dermatológico fue de 10 días, y hasta su resolución tras la última dosis fue de 28 días. Debe recomendarse que se limite la exposición al sol, puesto que éste puede exacerbar este tipo de reacciones.

- Oftalmológicas: frecuentes (1-10%): conjuntivitis, crecimiento de las pestañas, lagrimeo aumentado, ojo rojo, déficit de vitamina a y prurito ocular.

- Metabólicas: Frecuentes (1-10%): hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia, deshidratación. Monitorizar

cada 2 semanas durante el tratamiento y a las 8 semanas de su finalización.

- Generales: muy frecuentes (>10%): astenia; frecuentes (1-10%): reacciones relacionadas con la infusión (que tienen lugar dentro de las 24 horas tras la primera dosis) que pueden incluir fiebre, escalofríos o disnea; sólo el 1% fueron graves (grado 3) y en ningún caso pusieron en peligro la vida o fueron mortales (grados 4 y 5). La mayoría de los síntomas fueron de intensidad leve, se resolvieron sin tratamiento, fueron casos aislados y no fue necesario alterar o interrumpir el tratamiento.

### **Sobredosis**

En los ensayos clínicos se han utilizado dosis de hasta 9 mg/kg. Se han notificado casos de sobredosis cuando se administraron dosis de aproximadamente el doble de la dosis terapéutica recomendada. Las reacciones adversas observadas incluyeron toxicidad cutánea, diarrea, deshidratación y fatiga y fueron consistentes con el perfil de seguridad a la dosis recomendada.

## ENSAYO PIVOTAL

*“Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal” Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. May 2007.25-13. 1658-64.2008 Jan. 19-1.92-8.*

Ensayo en fase 3, multicéntrico internacional, de asignación aleatoria y controlado, con n= 463 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm) que expresan EGFR y que han fracasado al tratamiento con regímenes de oxaliplatino e irinotecán.

Los pacientes se asignan de forma aleatoria, a recibir Vectibix® en dosis de 6 mg/kg /2 semanas más el mejor tratamiento de soporte (BSC) (sin incluir quimioterapia) o tratamiento de soporte solo (BSC)(grupo control)

La variable principal a estudio fue la **Supervivencia libre de progresión (SLP)**. Otras variables a estudio fueron Tasa de respuesta tumoral, Tasa de enfermedad estable, o Supervivencia Global.

Los resultados del estudio se analizaron por separado en 243 pacientes cuyos tumores contenían **KRAS no mutado** y en 184 pacientes en los que el gen KRAS **presentaba una mutación**.

La tasa de progresión de la enfermedad o muerte en los pacientes que recibieron Vectibix® con **KRAS no mutado** , se redujo en un 49% respecto a los pacientes que recibieron el mejor tratamiento de soporte (BSC)

El efecto relativo sobre la SLP en el grupo de Vectibix® vs BSC fue mayor en el **grupo KRAS no mutado** (mediana de SLP 12,3 sem Vectibix® vs 7,3 sem BSC), en comparación con **KRAS mutado** (mediana SLP 7,4 sem vs 7,3 sem ), donde no se observó beneficio en el uso de Vectibix®.

Para compensar los posibles sesgos introducidos por las evaluaciones no planificadas, se realizó un análisis de sensibilidad censurado por intervalos; como resultado, se observó que los pacientes con **KRAS no mutado** doblaban la mediana de la SLP (16 sem vs 8 sem ), no observándose diferencias en la mediana de la SLP en el grupo **de KRAS mutado** (8 sem vs 8 sem)

Se observó **Control de la enfermedad** en un 51% de los pacientes con **KRAS no mutado** tratados con Vectibix®

- Grupo KRAS no mutado, la tasa de respuesta fue de (17% Vectibix® vs 0% BSC). No se observaron respuestas en ninguno de los grupos de tratamiento de KRAS mutado

- Grupo KRAS no mutado, la tasa de enfermedad estable fue de (34% Vectibix® vs 12% BSC), siendo de (12% Vectibix® vs 8% BSC) en KRAS Mutado.

Por último en la Supervivencia global no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, ni en ninguno de los subgrupos de KRAS

## OTROS ESTUDIOS

*“Successful re-challenge with panitumumab in patients who developed hypersensitivity reactions to cetuximab: report of three cases and review of literature.” Cancer chemoter phamacol.2008. 2008 Sep 10. Saif.MW, Pecerrillo.J, Potter. V.*

Este artículo describe tres casos de Reacción de hipersensibilidad de grado 3, tras el tratamiento con Cetuximab ( Ac quimérico) , en pacientes con cancer GI ( dos tumores pancreáticos y un CCRm ), que recibieron posteriormente dosis de Panitumumab 6mg/kg bajo estricta observación y sin premedicación, sin volver a experimentar reacciones infusionales severas. En este articulo, aun tratándose de una pequeña muestra, se evidencian los beneficios que podría tener Panitumumab en pacientes a los que se les tenga que suspender el tratamiento con Cetuximab por reacción infusional grave.

### **Evaluación económica**

El tratamiento utilizado hasta el momento en el hospital en la misma indicación es el Cetuximab.

El Panitumumab se solicita como alternativa al Cetuximab, en los casos en que éste no pueda utilizarse ( intolerancia, reacciones infusionales graves) o en pacientes que no toleren Irinotecan .

<b>PRINCIPIO ACTIVO</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Presentación</b>	<b>Coste /vial</b>	<b>Dosis y pauta habitual</b>	<b>Coste/ mes paciente</b>
CETUXIMAB	ERBITUX®	100 mg/vial 20ml	199,9€	400mg/m <sup>2</sup> 1ªsem. + 250mg/m <sup>2</sup> /1 semana	4400€ ( para un paciente de 1,75m <sup>2</sup> S.C)
PANITUMUMAB	VECTIBIX®	100 mg/ vial 5ml 400 mg/ vial 20 ml	416,13€ 1664 €	6mg /kg / 2 semanas	3300€ (70kg) ó 4160,26 ( 75kg)

Con un esquema habitual de Cetuximab, para un paciente de 75 Kg o una Superficie

Corporal de 1,75m<sup>2</sup>, sin tener en cuenta costes de elaboración sino sólo el precio de los viales utilizados en la preparación; el uso de Panitumumab sería algo más económico que el de Cetuximab, debido a la simplificación en la pauta de administración. En cualquier caso, el precio va a oscilar mucho en función del peso, o superficie corporal del paciente, como se observa en la tabla. Así, como por el tipo de esquema del Cetuximab.

## Conclusiones

La existencia de ensayos es limitada por el momento. Se reduce al Ensayo pivotal y estudios de soporte a éste (demostración de eficacia); ensayos de seguridad; y ensayos en terapia combinada con otros regímenes quimioterápicos. En esta línea, existen varios ensayos abiertos; aunque los ya concluidos muestran mayor toxicidad, e incluso reducción de la supervivencia libre de progresión, de ahí que su indicación este aprobada sólo en monoterapia.

Respecto a la **eficacia** se ha demostrado la mejora en el tiempo hasta progresión de enfermedad y en tasa de respuesta versus tratamiento de soporte. Es importante resaltar que ésta eficacia ha sido demostrada sólo en pacientes con gen **KRAS no mutado**, por tanto, solo estos pacientes se beneficiarían del tratamiento (en el 60% de los CCRm se da esta condición)

Respecto **al perfil de seguridad** es donde se encuentra la ventaja sobre el Cetuximab, al tratarse de un Ac 100% humanizado ( vs Cetuximab - Ac quimérico ) va a presentar menor porcentaje de reacciones infusionales (reacciones de hipersensibilidad) en general (1-3% vs 15-21% ) y de tipo severo (0-1% vs 3-5%), estas últimas, obligarían a la suspensión del tratamiento. En estos casos, se utilizaría Panitumumab; ya que no existen mas líneas de tratamiento disponibles. En cuanto al resto de reacciones adversas, son similares con ambos fármacos

Por otro lado, presenta la ventaja de **simplificar la pauta de administración**, por la no necesidad de premedicación y monitorización durante y tras el tratamiento.

Como gran **inconveniente** presenta su única indicación en monoterapia, de ahí , su utilización como alternativa al Cetuximab, en los casos que este no pueda utilizarse, ya que éste último si ha demostrado eficacia en esquemas junto a otros fármacos quimioterápicos, ( Irinotecan).

## Bibliografía

- Base de datos del medicamento. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos.2002.
- Martindale. The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press, London. 33rd Edition, 2002.

- Informe publico de opinión positiva para la designación de medicamentos huérfanos. European Medicines Agency Pre-Authorisation Evaluation Of Medicines For Human Use.
- Documento de evaluación farmacéutica .Vectibix® (panitumab)
- Ficha técnica Erbitux ®.Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
- Ficha técnica Vectibix ® Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
- Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RGJ. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. May 2007.25-13. 1658-64.2008 Jan.19-1.92-8
- An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy.Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, Canon JL, Maurel J, Bajetta E, Neyns B, Kotasek D, Santoro A, Scheithauer W, Spadafora S, Amado RG, Hogan N, Peeters M. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO
- U.S. Food and Drug Administration approval: panitumumab for epidermal growth factor receptor-expressing metastatic colorectal carcinoma with progression following fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens. Giusti RM, Shastri K, Pilaro AM, Fuchs C, Cordoba-Rodriguez R, Koti K, Rothmann M, Men AY, Zhao H, Hughes M, Keegan P, Weiss KD, Pazdur R. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2008 Mar 14-5. 1296-302.
- “Successful re-challenge with panitumumab in patients who developed hypersensitivity reactions to cetuximab: report of three cases and review of literature.” Cancer chemotherapy and pharmacology. 2008. 2008 Sep 10. Saif.MW, Pecerrillo.J, Potter. V.