

Okrelizumab (OCREVUS)

vid multipel skleros (MS), såväl skovvis (relapsing-remitting; RRMS) som primärprogressiv (PPMS)

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2016-11-11

Datum för leverans: 2016-12-19

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkännts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatoren (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Okrelizumab (Ocrevus) är en humaniserad monoklonal antikropp riktad mot B-lymfocytantigenet CD20, där den binder till en epitop som delvis överlappar med bindningsstället för rituximab (Mabthera). Antikroppsbindning till CD20 har föreslagits orsaka celldöd genom en eller flera mekanismer. Opublicerade *in vitro*-data indikerar att okrelizumab har större antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC) relativt komplementberoende cytotoxicitet (CDC) jämfört med rituximab [1]. Den antas också vara mindre immunogen än rituximab eftersom den är mer humaniserad. Utifrån ovan sagda finns förhoppningar om kliniska fördelar relativt rituximab, men de stora satsningarna på okrelizumab får även ses i ljuset av att patenten på rituximab går ut 2013-2016 [2]. F. Hoffmann-La Roche Ltd står bakom båda antikropparna. Genentech Inc, ett helägt dotterbolag till Roche, är ansvarig för utvecklingen av okrelizumab i samarbete med Biogen Inc.

Kliniska studier på okrelizumab har utförts på indikationerna reumatoid artrit (RA), systemisk lupus erytematosus (SLE), lymfom (endast en fas I/II-studie) och MS. Fas III-studier på de två förstnämnda indikationerna avbröts dock då risk-nytta-balansen bedömdes ofördelaktig relativt befintliga terapier inklusive rituximab [1]. Bakom detta låg främst signaler om allvarliga och opportunistiska infektioner. Studier på indikationen MS har dock fortsatt, då en högre risk tolereras i denna grupp och risken dessutom bedömts lägre eftersom läkemedlet här används i monoterapi och patienterna totalt sett är friskare.

Substansen kommer, av fas III-studierna att döma, att administreras som två initiala infusioner om 300 mg med 14 dagars mellanrum, och därefter som en infusion om 600 mg var 24:e vecka.

Förväntat godkännande

Ansökan om godkännande skickades in till EMA i juni 2016. Beslut om godkännande i Europa kan väntas under våren/sommaren 2017.

Kliniskt behov och patientpopulation

Idag lever ca 2,5 miljoner människor i världen med MS [3], varav 17 500 i Sverige enligt beräkning 2008 [4], idag skattat till ca 20 000. Incidensen beräknas till 6–10/100 000 invånare [5, 6] det vill säga cirka 900-1000 nya fall per år. Sjukdomen är dubbelt så vanlig hos kvinnor som hos män, och den vanligaste insjuknandeåldern är 20–50 år [4]. I den tidiga fasen av sjukdomen dominerar inflammatoriska mekanismer medan de neurodegenerativa dominerar under de senare delarna av sjukdomsförloppet [7]. Förloppet varierar kraftigt mellan patienter [8].

Cirka 85 procent av patienterna debuterar med skovvis förlöpande MS (relapsing-remitting MS; RRMS). Under denna period tros demyelinisering på basen av inflammatoriska mekanismer dominera patogenesen, vilket gör att vinsten med sjukdomsmodulerande behandling antas vara stor [8, 9]. Vid RRMS finns idag ett flertal olika läkemedel, vilket okrelizumab på denna indikation får relateras till.

Efter i snitt 15-20 år övergår skovvis förlöpande MS till sekundärprogressiv MS (gäller för patienter utan immunmodulerande behandling). Detta innebär att patienten försämras successivt och att specifika skov inte längre är det dominerande i sjukdomsbilden. Vid progressiv MS finns idag ingen godkänd behandling som visats ha god effekt [9, 10], vilket tros relatera till att neurodegenerativa processer (axonal degeneration) antas dominera patologin vid denna MS-form.

Cirka 10-15 procent av patienterna debuterar med successivt progredierande sjukdom utan skov, så kallad primärprogressiv MS (PPMS). Debutåldern för denna form är något högre, 40-60 år, och lika många män som kvinnor insjuknar. [11, 12] Liksom mot sekundärprogressiv MS saknas idag läkemedel mot PPMS; okrelizumab är det första läkemedel som väntas registreras på denna indikation.

Förskrivarkategori

Okrelizumab bör enbart förskrivas av neurolog med god kännedom om MS och dess behandling. Förskrivarna finns på neurologiklinik.

Rekommenderad behandling idag

RRMS

Samtliga sjukdomsmodulerande läkemedel som rekommenderas idag gäller användning vid RRMS, för mer information se Svenska MS-sällskapets webbplats [13]. Vid nyinsättning är det vanligen injektionsberedning av interferon beta (Avonex, Extavia, Betaferon, Rebif), pegylerad interferon beta (Plegridy), glatirameracetat (Copaxone) eller peroral beredning av dimetylfumerat (Tecfidera) eller teriflunomid (Aubagio) som övervägs i första hand. Vid mer aktiv sjukdom eller vid terapivikt på första behandlingen är natalizumab (Tysabri), alemtuzumab (Lemtrada) eller fingolimod (Gilenya) andra alternativ. Rituximab (MabThera) har inte indikationen MS men har visat goda resultat i en fas II-studie och kan övervägas om andra behandlingar bedöms som mindre lämpliga. Högdos immunsuppressiv behandling med stamcellsstöd är ytterligare ett alternativ vid mycket aggressiv RRMS. [8, 14]

PPMS

Ingen farmakologisk behandling finns idag på denna indikation.

Klinisk effekt

RRMS

Fas II

Effekt vid RRMS visades först i en dubbelblindad randomiserad (1:1:1:1) fas II-studie [15] om 220 patienter, där 600 mg (300 mg x 2) respektive 2000 mg (1000 mg x 2) okrelizumab dag 1 och 15 jämfördes mot placebo och mot interferon β -1a (30 μ g en gång per vecka; ej dubbelblindad) under 24 veckor. Därefter erhöll alla patienter okrelizumab. Primärt utfallsmått rörde gadoliniumladdande T1-lesioner, där 600 mg reducerade dessa med 89 % (95 % CI 68–97 %) och 2000 mg med 96 % (89–99 %) mot placebo. Även antalet skov vid vecka 24 var signifikant reducerat mot placebo. Jämförelsen mot interferon β -1a betraktades som explorativ eftersom denna arm inte var dubbelblindad.

En patient som erhöll 2000 mg okrelizumab avled i bilden av 'systemic inflammatory response syndrome' (SIRS) inkluderande disseminerad intravasal koagulation och multiorgansvikt. Det kan i efterhand inte avgöras om detta var infektionsrelaterat eftersom blododlingarna förkommit; patienten hade dock varit svullen i ansiktet efter ett bisticck under fem dagar innan allvarliga symtom tillstötte. Inga andra anmärkningsvärda säkerhetssignaler, avseende allvarliga eller opportunistiska infektioner eller maligniteter, framkommer i aktuell publikation.

Fas III - effekt

Fas III-programmet omfattar OPERA I och II [16], två identiska, dubbelblindade, dubbel-dummy, randomiserade (1:1) studier där patienter med RRMS erhöll infusion okrelizumab 600 mg var 24:e vecka (n = 410 resp 417) eller interferon β -1a 44 μ g s.c. 3 gånger per vecka (n = 411 resp 418) under 96 veckor. Inklusionskriterier var RRMS; ålder 18-55 år; Expanded Disability Status Scale (EDSS) på 0,0-5,5; minst två kliniska skov de senaste två åren eller ett skov det senaste året.

Det primära utfallsmåttet, årlig skovincidens ('annualized relapse rate'), var reducerat med 46 respektive 47 % med okrelizumab relativt interferon β -1a i OPERA I respektive II ($p < 0.0001$ i båda studierna). Tid till början av 'confirmed disability progression' (CDP), bekräftad försämring efter 12 respektive 24 veckor, var ett väsentligt sekundärt effektmått som reducerades med 40 % av okrelizumab vs interferon β -1a; hazard ratio (95 % CI) var i en prespecificerat poolad analys av båda studierna 0,60 (0,45, 0,81); $p = 0,0006$ respektive 0,60 (0,43, 0,84), $p = 0,0025$. Antalet gadoliniumladdande T1-lesioner, antalet nyttillkomna eller växande hyperintensiva T2-lesioner, samt förlust av total hjärnvolymer var också signifikant reducerade i okrelizumabarmen relativt interferonarmen.

Fas III - säkerhet

Dominerande 'adverse event' (AE) var infusionsrelaterade reaktioner, vilka förekom hos 34 % i okrelizumabgruppen och 10 % i interferongruppen (poolade siffror); flertalet var milda till måttliga. Allvarliga AE förekom hos 6,9 % respektive 8,7 %.

Maligniteter förekom hos fyra patienter i okrelizumabgruppen (0,48 %) mot två i interferongruppen (0,24 %). Kompletterande analyser pågår, vilka kommer att omfatta hela fas III-programmet, inklusive ORATORIO nedan.

Allvarliga infektioner drabbade 1,3 % i okrelizumabgruppen mot 2,9 % i interferongruppen, medan infektion av alla grader drabbade 58,4 respektive 52,4 %. Övre luftvägsinfektioner var vanligare i okrelizumabgruppen (15,2 % vs 10,5 %) liksom herpesinfektion (5,9 % vs 3,4 %).

Ett dödsfall inträffade i okrelizumabgruppen (själv mord) mot två i interferongruppen (själv mord, mekanisk ileus).

PPMS

ORATORIO är en dubbelblindad, randomiserad (2:1) fas III-studie [17, 18] där patienter med PPMS erhöj okrelizumab (n = 488) eller matchande placebo (n = 244) som två infusioner om 300 mg med 14 dagars mellanrum var 24:e vecka. Behandlingen pågick under minst 120 veckor tills studien nått ett prespecificerat antal CDP-events. Efter senaste infusion följdes patienter avseende säkerhet i 48 veckor. Inklusionskriterier var PPMS; ålder 18-55 år; EDSS på 3,0-6,5; ökat IgG-index eller minst ett oligoklonalt band i likvor. Exklusionskriterier var tidigare RRMS, sekundärprogressiv MS eller progressiv relapsrande MS; och/eller behandling med annan sjukdomsmodifierande behandling

Primärt effektmått var tid till början av CDP-event, försämring som kunde bekräftas efter 12 veckor. Aktiv behandling visade här 24 % relativ riskreduktion mot placebo; hazard ratio (95 % CI): 0,76 (0,59, 0,98), $p \approx 0,03$.

Tid till början av CDP-event, försämring som kunde bekräftas efter 24 veckor (sekundärt utfallsmått) utföll snarlikt: hazard ratio (95 % CI): 0,75 (0,58, 0,98); $p \approx 0,04$. Även 'timed 25-foot walk' var signifikant reducerad relativt placebo (med 29 %, $p \approx 0,04$). Även några sekundära MRI-endpoints (T2-lesionvolym, total hjärnvolym) utföll signifikant till aktiv behandlings fördel.

Subgrupper

Studien innehöll 26,4 % patienter med gadoliniumladdande T1-lesioner vid baseline, vilket är högre än i de andra läkemedelsstudier som gjorts på PPMS, och där ingen fallit ut signifikant avseende primära effektmått [19-21]. Därmed kan patientkohorten i ORATORIO misstänkas ha haft ett för PPMS relativt stort inflammatoriskt inslag, vilket innebär att den visade effekten kan ha anti-inflammatorisk grund och okrelizumabs effekt mot neurodegenerativa processer (som tros ligga bakom progressivt förlopp) sannolikt är sekundära. Av denna anledning redovisas ett antal utfall för patienter med och utan gadoliniumladdande T1-lesioner (vid baseline); studien saknar dock power för dessa subgrupper. Gällande det primära utfallsmåttet var hazard ratio (95 % CI) för patienter med lesioner 0,65 (0,40, 1,06) och för patienter utan lesioner 0,84 (0,62, 1,13). De sekundära utfallsmåtten visar en liknande trend till skillnad mellan subgrupperna (eller redovisas endast grafiskt).

Ålder och sjukdomsduration var i ORATORIO låg jämfört med övriga PPMS-studier, vilket bör ses i ljuset av att en tidigare studie på rituximab vid PPMS (OLYMPUS) [20] i en post hoc analys visade signifikant mindre försämring hos patienter < 51 år med en eller fler gadoliniumladdande T1 lesioner vid baseline. Subgrupper avseende dessa parametrar har dock inte återfunnits redovisade för ORATORIO. Nivå på IgG-index och andel patienter med oligoklonala band (inflammationsmarkörer) redovisas inte heller.

Säkerhet

Dominerande AE var infusionsrelaterade reaktioner, vilka förekom hos 40 % i behandlingsgruppen och 26 % i placebogruppen; inga reaktioner var livshotande och flertalet var milda till måttliga. Allvarliga AE förekom hos 20,4 % respektive 22,2 %.

Maligniteter förekom hos 11 i behandlingsarmen (2,3 %) mot 2 i placeboarmen (0,8 %). Kompletterande analyser pågår, vilka kommer att omfatta hela fas-III-programmet, inklusive studierna vid RRMS (OPERA I och II).

Allvarliga infektioner drabbade 30 patienter i behandlingsarmen (6,2 %) mot 14 i placeboarmen (5,9 %). Övre luftvägsinfektioner var dock vanligare i behandlingsarmen (10,9 % vs 5,9 %) liksom oral herpes (2,3 % vs 0,4 %). Infektionsrelaterade dödsfall förekom endast i behandlingsarmen (2 pneumonirelaterade dödsfall).

Fyra dödsfall inträffade i behandlingsarmen (0,8 %; lungemboli, pneumoni, aspirationspneumoni och pankreascancer) mot 1 i placeboarmen (0,4 %; trafikolycka).

Kliniska observanda

Data indikerar att effekten vid PPMS är bättre hos patienter med stort inflammatoriskt inslag, men detta är ej statistiskt belagt. I nuläget kan det inte uteslutas att preparatet saknar effekt mot primär neurodegeneration. Därmed finns en stor osäkerhet om i hur stor andel av patienterna med PPMS som i verkliga livet kommer att ha nytta av okrelizumab. OLYMPUS- och ORATORIO-studierna [17, 18, 20] indikerar att det finns en subgrupp bland PPMS som är mer inflammatoriskt aktiva och där anti-CD 20 behandling har effekt. Vanligtvis krävs två positiva RCT fas III studier för ett godkännande. Det är oklart om ORATORIO studien resultat är tillräckligt för ett godkännande för behandling av PPMS.

Studierna indikerar ökad malignitetsrisk (vilket ej är känt för rituximab). Eventuell ytterligare gravering av dessa signaler kan komma att utgöra ett hot mot preparatet. Efter marknadsintroduktion kommer långtidsuppföljning avseende maligniteter att behövas.

I studiematerialet framkommer inga data om progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Efter marknadsintroduktion kommer långtidsuppföljning avseende PML att behövas, inte minst avseende patienter som bytt från andra MS-preparat.

Hur preparatet kommer att stå sig mot rituximab off label är svårvärderat. Här kommer priset sannolikt att spela stor roll, liksom eventuella säkerhetsproblem. Vad gäller säkerhet finns nästan 20 års erfarenhet av rituximab vid annan indikation och idag en relativt stor erfarenhet vid behandling av MS, vilket kan komma att innebära att rituximab kan komma att föredras trots avsaknad av formell MS-indikation.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Roche och Genentech har nyligen inlett två parallella, enarmade studier rörande okrelizumabs effekt hos RRMS-patienter som haft suboptimal respons på adekvat sjukdomsmodifierande behandling; dessa väntas klara 2019 [22].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

För övergripande reviewer se [23-25]. Specifikt noteras följande liknande substanser:

- rituximab off label.
- ofatumumab (Arzerra, Novartis Oncology), en fullt humaniserad monoklonal antikropp som är registrerad på indikationen kronisk lymfatisk leukemi. Substansen har visat positiva resultat i fas-II studie av RRMS och en fas III-RCT har påbörjats som jämför ofatumumab s.c. med teriflunomid [14].

Kostnad

Något pris finns ännu inte fastställt för okrelizumab. Företaget uppger att ”årskostnaden för Ocrevus kan förväntas ligga i samma nivå som de effektivaste sjukdomsmodifierande behandlingar vid aktiv skovvis MS” [26]. Läkemedlet kommer att hanteras som rekvisitionsläkemedel.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Läkemedlet administreras sällan (var 24:e) vecka, vilket är ekonomiskt gynnsamt relativt andra MS-läkemedel för intravenös infusion. För övrigt är totala ekonomiska konsekvenser svårvärderade, och starkt beroende av medlets effekt vid PPMS, samt frekvensen kostsamma biverkningar (såsom malignitet eller PML).

Uppföljningsmöjligheter

I svenska MS registret följs patienter med MS prospektivt. Utvärdering görs av alla nya behandlingar och det finns således stora möjligheter att följa både effekt, biverkningar och risker efter en introduktion av okrelizumab [14].

Uppföljning kan vara särskilt angelägen avseende effekt vid PPMS i olika subgrupper (framför allt relaterat till grad av inflammatoriskt inslag samt ålder) samt gällande säkerhet maligniteter och infektioner inklusive PML.

Monitorering av hypogammaglobulinemi kan aktualiseras.

Andra marknader

Läkemedlet finns ännu inte godkänt på andra marknader.

Troliga framtida försäljningsargument

- Enda substans med visad effekt (signifikant i primärt utfallsmått) vid PPMS
- Större ADCC relativt CDC jämfört med rituximab; det vill säga annan mekanism än rituximab vilket ger teoretiskt utrymme för bättre klinisk effekt.
- Mindre immunogen än rituximab.

Författare

Magnus Axelsson
Med dr, specialistläkare
Klinisk farmakologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Göteborg

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Författare grundrapport, Magnus Axelsson: Inga.

Expert, Jan Lycke: Uppdrag för företag som arvoderad föreläsning (Sanofi Genzyme, Novartis, TEVA), medverkan stipendiekommitté för Sanofi Aventis och Biogen) samt sponsrad forskning från TEVA, Sanofi Aventis, Novartis och Biogen. Principal Investigator i läkemedelsprövning för Novartis, Sanofi Aventis, Actelion, Biogen och Merck.

Referenser

1. Emery P, Rigby W, Tak PP, Dömer T, Olech E, et al. Safety with Ocrelizumab in Rheumatoid Arthritis: Results from the Ocrelizumab Phase III Program. PLoS ONE. 2014. 9(2): e87379.
2. GaBI Journal Editor. Patent expiry dates for best-selling biologicals. Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). 2015. 4(4):178-9
3. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol, 2010. 9(5): 520–32.
4. Ahlgren C, Oden A, Lycke J. High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. Mult Scler, 2011. 17(8): 901–8.
5. Svenningsson A, et al. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Västerbotten County of Sweden. Acta Neurol Scand, 2015. 132(6): 389–94.
6. Ahlgren C, Oden A, Lycke J. High nationwide incidence of multiple sclerosis in Sweden. PLoS One, 2014. 9(9): e108599.
7. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2015. 14(4): 406–19.
8. Stiller C-O. Daclizumab HYP (Zinbryta) vid skovvis förlöpande Multipel skleros. En preliminär bedömning. Sveriges Kommuner och Landsting, 2015.
9. Signori A, et al. Subgroups of multiple sclerosis patients with larger treatment benefits: a meta-analysis of randomized trials. Eur J Neurol, 2015. 22(6): 960–6.
10. Paz Soldan MM, et al. Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. Neurology, 2015. 84(1): 81–8.
11. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. Handbook of clinical neurology. 2014. 122:231-266.
12. National Multiple Sclerosis Society. Primary progressive MS (PPMS). <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Primary-progressive-MS>.
13. MS-Sällskapet. Immunmodulerande behandlingar med MS-indikation 2015. Tillgänglig från: www.mssallskapet.se/Lakemedel.html.
14. Jan Lycke, överläkare, professor, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Pers. medd.
15. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2011. 378(9805):1779-87
16. Hauser SL, Comi G, Hartung HP, Selmaj K, Traboulsee A, et al. Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Relapsing Multiple Sclerosis: Results of the IFN β -1a-Controlled, Double-Blind, Phase III OPERA I and II Studies. Poster P024, ACTRIMS Forum 2016; February 18–20 2016; New Orleans, LA
17. Wolinsky JS, Arnold DL, Bar-Or A, de Seze J, Giovannoni G, et al. Efficacy of Ocrelizumab in Patients With PPMS With and Without T1 Gadolinium-Enhancing Lesions at Baseline in a Phase III, Placebo-Controlled Trial. Poster LB148, ACTRIMS Forum 2016; February 18–20 2016; New Orleans, LA
18. Montalban X, Hemmer B, Rammohan K, Giovannoni G, de Seze J, et al. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase III Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Primary Progressive Multiple Sclerosis. Poster P023, ACTRIMS Forum 2016; February 18–20 2016; New Orleans, LA
19. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BA, Wolinsky JS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2016. 12;387(10023):1075-84.

20. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, et al; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009. 66(4):460-71.
21. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, et al; PROMiSe Trial Study Group. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007. 61(1):14-24.
22. Hämtat 2016-10-28 från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ocrelizumab>
23. Kremer D, Kury P, Dutta R. Promoting remyelination in multiple sclerosis: current drugs and future prospects. *Mult Scler*, 2015. 21(5): 541–9.
24. Sorensen PS, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016. 9(1):44-52.
25. Milo R. Therapeutic strategies targeting B-cells in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2016. 15(7):714-8
26. Helena Anderin, Roche AB, pers. medd. 2016-10-17.