

Yazışma Adresi
Correspondence Address

İbrahim TUNCER
Alfa Medical Center, Göz Kliniği,
İzmir, Türkiye
ibrahimtuncer106@gmail.com

Geliş Tarihi : Nis 05, 2021
Received
Kabul Tarihi : May 17, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : May 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Tuncer İ.
Latanoprost İçeren İki Çoklu
Doz Göz Damlasının Fiziksel
Özelliklerinin ve Yıllık
Maliyetlerinin Karşılaştırılması
Akd Tıp D 2022; 8(2):153-157

İbrahim TUNCER
Alfa Medical Center, Göz Kliniği,
İzmir, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0038-971X

Sunulduğu Kongre:
25. Avrupa Katarakt ve
Refraktif Cerrahlar Derneği
(ESCRS) Sanal Kış Toplantısı,
19-21 Şubat 2021

Latanoprost İçeren İki Çoklu Doz Göz Damlasının Fiziksel Özelliklerinin ve Yıllık Maliyetlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Physical Properties and Annual Costs of Two Multi-dose Eye Drops Containing Latanoprost

ÖZ

Amaç:

Latanoprost içeren iki çoklu doz göz damlasının damla hacmi, mililitredeki damla sayısı, şişedeki damla sayısı, şişe hacmi ve yıllık maliyetleri bakımından karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem:

Türkiye’de elde edilebilir olan Xalatan ve Latapol göz damlaları çalışmaya alındı. İlk 10 damlanın hacimleri mikropipetle ölçülüp ortalaması alınarak damla hacmi bulundu. İlk 10 damla için tekrarlanabilirlik katsayısı hesaplandı. Mililitredeki damla sayısı, şişedeki damla sayısı ve şişe hacmi hesaplanırken 0.1 ml’lik artışları olan dereceli silindir kullanıldı. Yıllık maliyet şişedeki damla sayısına göre hesaplandı.

Bulgular:

Damla hacmi Xalatan ve Latapol için sırasıyla 27.56 µl ve 27.66 µl idi (p=0.729). Xalatan için en düşük-en yüksek damla hacmi ve tekrarlanabilirlik katsayısı sırasıyla 26-29 µl ve ±1.39 µl, Latapol için ise 25-30 µl ve ±1.93 µl bulundu. Xalatan için mililitredeki damla sayısı, şişedeki damla sayısı ve şişe hacmi sırasıyla 36.27 damla, 99 damla ve 2.77 ml, Latapol için ise 35.47 damla, 93.66 damla ve 2.66 ml idi (sırasıyla p=0.672, p=0.007 ve p=0.008). Xalatan için damla başına maliyet ve yıllık damla maliyeti sırasıyla 0.2101 ₺ ve 153.37 ₺, Latapol için ise 0.2220 ₺ ve 162.11 ₺ idi (sırasıyla p=0.031 ve p=0.010).

Sonuç:

Xalatan’ın şişedeki damla sayısı ve şişe hacmi Latapol’dan anlamlı olarak yüksek olup bu durum Xalatan’ın yıllık maliyetinin anlamlı olarak düşük olmasına yol açmaktadır.

Anahtar Sözcükler:

Damla hacmi, Damla sayısı, Göz damlası, Latanoprost, Maliyet

ABSTRACT**Objectives:**

To compare the drop volume, number of drops per milliliter, number of drops in bottle, bottle volume and annual costs of two multi-dose eye drops containing latanoprost.

Materials and Methods:

Xalatan and Latapol eye drops available in Turkey were included in this study. The first 10 drops volume was measured with a micropipette and the average of the drop volume was found. The repeatability coefficient of the first 10 drops volume was calculated. Number of drops per milliliter, number of drops in bottle and bottle volume were measured in a graduated cylinder calibrated in increments of 0.1 ml. The annual cost was calculated based on the number of drops in the bottle.

Results:

The drop volume was 27.56 μ l and 27.66 μ l for Xalatan and Latapol, respectively ($p=0.729$). The lowest-highest drop volume and repeatability coefficient for Xalatan were 26-29 μ l and ± 1.39 μ l, respectively, 25-30 μ l and ± 1.93 μ l for Latapol. The number of drops per milliliter, the number of drops in the bottle and the bottle volume for Xalatan were 36.27 drops, 99 drops and 2.77 ml, and 35.47 drops, 93.66 drops, and 2.66 ml for Latapol, respectively ($p=0.672$, $p=0.007$ and $p=0.008$, respectively). The cost per drop and the annual cost for Xalatan were 0.2101 ₺ and 153.37 ₺ respectively, 0.2220 and 162.11 ₺ for Latapol ($p=0.031$ and $p=0.010$, respectively).

Conclusion:

The number of drops in bottle and bottle volume of Xalatan is significantly higher than Latapol, which causes the annual cost of Xalatan to be significantly lower.

Key Words:

Drop volume, Drop number, Eye drop, Latanoprost, Cost

GİRİŞ

Topikal prostaglandin analogları aköz humörün üveaskleral yol üzerinden dışa akımını artırarak intraoküler basıncı düşürür. Günlük tek doz uygulanabilmesi ve sistemik yan etkisinin çok az olması nedeniyle açık açılı glokom ve oküler hipertansiyon tedavisinde ana seçeneklerdendir (1,2). Latanoprost içeren Xalatan %0.005 (Pfizer, New York, USA) ilk prostaglandin analogu olarak 2011'de patent aldıktan sonra günümüze kadar çok sayıda jenerik ilaç kullanıma sunulmuştur (3).

Glokom hastalarının tedaviye uyumunun %70'in altında olduğu, buna neden olan etmenlerin de ileri yaş, motor koordinasyon ve beceri zayıflığı, romatolojik hastalık ve görme azlığı olduğu bildirilmiştir (4,5). Glokom hastalarının bir damla damlatmaya çalışırken 1.4 ila 1.8 sayıda fazla damla damlattığı, hastaların %25'nin şişenin erken bitmesinden şikayet ettiği, hastalara göre erken bitmesinin nedeninin damla hacminin çok büyük olması ve damlatma esnasında

birden fazla damlanın şişeden çıkması olduğu rapor edilmiştir (6,7).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda bir göz damlası hacminin 25-70 μ l arasında değiştiği, göz yaşı filmi hacminin 7 μ l olduğu ve oküler yüzeyin dışa taşım olmadan en fazla 30 μ l sıvı kapasitesi olduğu gösterilmiştir (8,9).

Damla hacmini şişenin çıkış çapı, ilaç solüsyonunun özellikleri (yüzey gerilimi, viskozite, kohezite, dansite, vb) ve damlatma açısı belirlemektedir (10,11). Farklı göz damlaları için damla hacminin tekrarlanabilirliği ± 2.24 μ l ile ± 10.76 μ l arasında değişmektedir (12). Pek çok faktör ilacın oküler yüzeyden penetrasyonunu etkiler. Göz yaşı hacmi aniden arttığında nazolakrimal sistem yoluyla drene olur ve ilaç dilüe olur. Oküler yüzey daha az süre ilaca maruz kalır ve sonuçta ilacın kornea ve konjonktivadan penetrasyonu azalır. Yirmi μ l damla ile göz yaşı filminde maksimal ilaç konsantrasyonu oluşturulduğu damla hacminin artırılmasıyla ilaç konsantrasyonunun artmayacağı, fazlasının israf olduğu bildirilmiştir (13,14).

Jenerik ilaç, orijinal ilaçla aynı hacimde aynı miktarda aktif madde içerdiğinde prelinik ya da klinik çalışma mecburiyeti olmadan ruhsat alabilmektedir. Ancak solüsyonun pH değeri, viskozitesi, rengi, şişe materyali ve fiziksel özellikleri, etken madde dışındaki içerikler, damla hacmi, şişedeki toplam hacmin ne olacağı ve daha pek çok diğer özellik kesin kural-lara bağlanmadığı için firmadan firmaya bu özellikler değişmekte, sonuçta ise ilacın farmakokinetiği, biyoyararlanımı ve hastanın ilaca uyumu farklılık gösterebilmektedir (8,15-17).

Bu çalışmada latanoprost içeren çoklu doz göz damlalarından orijinal ilaç Xalatan ve jenerik ilaç Latapol'un %0.005 (Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye) damla hacmi, mililitredeki damla sayısı, şişedeki damla sayısı, şişe hacmi ve yıllık maliyetleri bakımından karşılaştırması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma insan ya da hayvan ögesi içermediğinden etik kurul onayı gerekmemektedir. Türkiye'de elde edilebilir olan latanoprost etken maddesini içeren 2 firmanın 2 göz damlası çalışmaya alındı (Resim 1).



Resim 1. Şişe dizaynlarının dış görünümü

Bunlardan Xalatan orijinal ilaç Latapol ise jenerik ilaç idi. Damlaların ticari isim, üretici, fiyat ve şişe hacim özellikleri Tablo I’de gösterildi. Parti numarası aynı olacak şekilde her damladan 6 kutu satın alındı. Damlalar direkt üreticiden değil eczaneden temin edildi. Maliyet hesabında sosyal güvenlik kurumunun güncel geri ödeme liste fiyatları esas alındı (Tablo I).

Tablo I. Damlaların ticari isimleri, üreticileri, fiyatları ve öngörülen şişe hacimleri

Ticari isim ve üretici	Fiyat (₺)	Şişe hacmi (ml)
Xalatan %0.005 (Pfizer, Puurs, Belgium)	20.80	2.5
Latapol %0.005 (Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye)	20.80	2.5

Fiyat bilgileri Türk Eczacılar Birliği veri tabanından 30.04.2020 tarihinde alınmıştır.

Çalışma öncesi damlalar 25 C°’de 2 saat bekletildi. Damlatma işlemi damla şişesi tam vertikal pozisyonda zeminle 90° açı oluşturacak şekilde yapıldı. Her bir damlatma işlemi sonrası şişe 180° çevrilip ağzı kapatılıp 10 saniye beklenerek hastaların damlatma modeli taklit edildi. Bekleme esnasında evaporizasyonu önlemek için enstrümanların açık kısımları daima kapalı tutuldu. Şişeden çıkan ilk 10 damla 0.5 ml’lik Eppendorf tüpüne damlatılarak, sonrasında 5-50 µl’lik mikropipetle (Zhejiang Huawei Scientific Instrument Co., Zhe Jiang, China) ölçülüp ortalaması alınarak damla hacmi bulundu. İlk 10 damlanın tekrarlanabilirlik katsayısı hesaplandı (Tekrarlanabilirlik katsayısı aynı laboratuvarında, aynı metotla, aynı cihazla, aynı numune üzerinde ve aynı kişi tarafından yapılan analiz sonuçlarının herhangi ikisi arasında, %95 ihtimalle en az veya en çok ne kadar fark olduğunu gösterir). Mililitredeki damla sayısı, şişedeki damla sayısı ve şişe hacmi hesaplanırken 0.1 ml’lik artışları olan dereceli silindir kullanıldı. Ölçümler 6 kez tekrarlanarak analiz için ortalaması kullanıldı. Yıllık maliyet hesabında kutu bazlı maliyet yerine damla sayısı bazlı maliyet hesabı kullanıldı. Kutu fiyatı şişedeki ortalama damla sayısına bölünerek damla başına maliyet hesaplandı. Bir yıl 365 gün, günlük doz 1x1 (bilateral) ve toplam yıllık doz 730 damla olacak şekilde hesaplama yapıldı.

Verilerin istatistiksel analizi için SigmaStat 4.0 (Systat Software Co., CA, USA) ve Minitab 19.0 (LLC Co., PA, USA) paket programlarında Student’s-t ve tekrarlanabilirlik testleri kullanıldı. P değerinin 0.05’ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

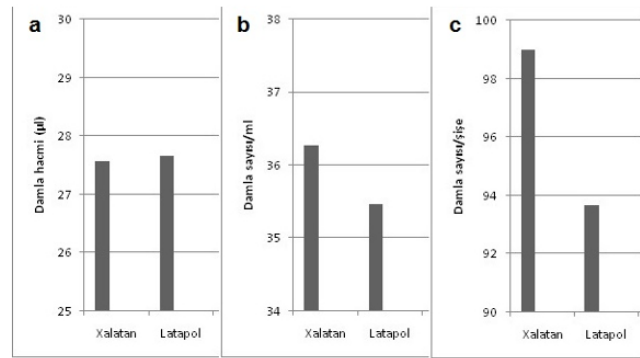
Damla hacmi Xalatan ve Latapol için sırasıyla 27.56 µl ve 27.66 µl idi (p=0.729). Xalatan için en düşük-en yüksek damla hacmi ve tekrarlanabilirlik katsayısı sırasıyla 26-29 µl ve ±1.39 µl, Latapol için ise 25-30 µl ve ±1.93 µl bulundu. Xalatan için mililitredeki damla sayısı, şişedeki damla sayısı ve şişe hacmi sırasıyla 36.27 damla, 99 damla ve 2.77 ml, Latapol için ise 35.47 damla, 93.66 damla ve 2.66 ml idi (sırasıyla p=0.672, p=0.007 ve p=0.008). Xalatan için damla başına maliyet ve yıllık damla maliyeti sırasıyla 0.2101 ₺ ve 153.37 ₺, Latapol için ise 0.2220 ₺ ve 162.11 ₺ idi (sırasıyla p=0.031 ve p=0.010). Yıllık kutu kullanımı Xalatan için 7.37

kutu, Latapol için 7.79 kutu olarak hesaplandı (p=0.007). Bulgular Tablo II, Şekil 1 ve 2’de gösterildi.

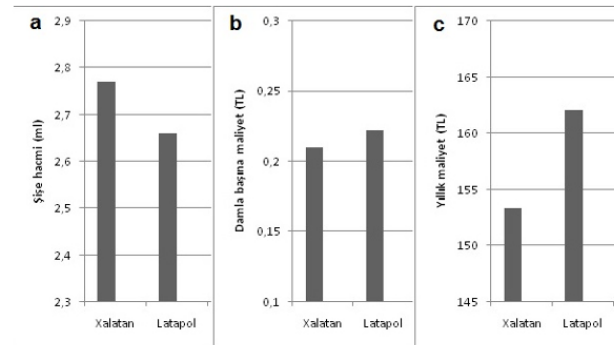
Tablo II. Damlaların fiziksel özelliklerinin ve maliyetlerinin karşılaştırılması

Parametre	Xalatan	Latapol	p değeri
Damla hacmi (µl)	27.56	27.66	0.729
Damla sayısı/ml	36.27	35.47	0.672
Damla sayısı/şişe	99.00	93.66	0.007*
Şişe hacmi (ml)	2.77	2.66	0.008*
Damla başına maliyet (₺)	0.2101	0.2220	0.031*
Yıllık maliyet (₺)	153.37	162.11	0.010*

*İstatistiksel olarak anlamlı



Şekil 1. a. Damla hacimlerinin karşılaştırılması, b. Mililitredeki damla sayılarının karşılaştırılması, c. Şişedeki damla sayılarının karşılaştırılması



Şekil 2. a. Şişe hacimlerinin karşılaştırılması, b. Damla başına maliyetlerin karşılaştırılması, c. Yıllık maliyetlerin karşılaştırılması

TARTIŞMA

Bir damlada bulunan ilacın %10'nundan daha azı bazen de %1'den azı ön kamaraya geçmektedir. Damlatma sonrası göz yaşı hacminin normal seviyesine dönmesi ilk 15-30 saniyede daha çok olmakla birlikte 2-3 dakika kadar sürmektedir. Damlanın %80'den fazlası nazolakrimal sistem yoluyla drene olarak nazofarengeal mukozadan absorbe olup sistemik dolaşıma katılır ve bu nedenle sistemik yan etkiler görülür (8,18).

Bir çalışmada 15 µl ve 70 µl damla hacmindeki klonidinin intraoküler basınç üzerinde etkisinin aynı olduğu ancak 70 µl damla hacmi grubunda sistemik kan basıncında anlamlı düşüşe yol açtığı gösterilmiştir (19). Bir başka çalışmada ise fenilefrin damla hacmi 30 µl'den 8 µl'ye düşürüldüğünde pupiller dilatasyon etkisi değişmemiştir (20). Damla hacminin 5-15 µl aralığına düşürülebileceği önerilmektedir. Bu şekilde damlanın dışa taşımının, drenajının, sistemik yan etkilerinin ve maliyetinin azalacağı, buna karşın ilacın oküler biyoyararlanımının ve terapötik yanıtının değişmeyeceği bildirilmiştir (21-23).

Kolko ve Jensen (11) Danimarka'da Xalatan ve 5 jenerik ilacı kapsayan çalışmasında damla hacmini 40-46 µl aralığında bulmuştur. Moore ve ark.'nın (10) Amerika Birleşik Devletleri'nde Xalatan ve 1 jenerik ilacı kapsayan çalışmasında 2 ilaç için de damla hacmini vertikal pozisyon- da 27 µl, 30°'lik açıda ise 32 µl bulmuştur. Angmo ve ark. (24) ise Hindistan'da Xalatan ve 3 jenerik ilacı kapsayan çalışmasında damla hacmini Xalatan için 27.29 µl, diğerleri için 25.72-29.97 µl aralığında bulmuştur. Danimarka'da Xalatan için oldukça farklı damla hacmine neden olan durumun üretici firmanın farklı ülkelerde farklı üretim tesislerinde ve farklı standartlarda üretim yapıyor olması olabilir. Bu çalışmada Moore ve ark. (10) ile Angmo ve ark.'nın (24) sonuçlarına yakın olarak damla hacmi Xalatan için 27.56 µl, Latapol için 27.66 µl bulundu.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda Xalatan için mililitredeki damla sayısı 30-37.68, şişedeki damla sayısı 87.3-101.3 ve şişe hacmi 2.5-2.91 ml aralığında, jenerik latanoprostlar için ise mililitredeki damla sayısı 30-36.59, şişedeki damla sayısı 76.6-111 ve şişe hacmi 2.37-2.68 ml aralığında rapor edilmiştir (2,10,11,25). Bu çalışmada literatürle kıyaslanabilir olarak Xalatan ve Latapol için sırasıyla mililitredeki damla sayısı 36.27 ve 35.47, şişedeki damla sayısı 99 ve 93.66, şişe

hacmi 2.77 ve 2.66 ml bulundu.

Queen ve ark. (25) Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015'te yaptıkları çalışmada 4 farklı latanoprost formülasyonu için yıllık maliyetin 184-1198 \$ aralığında olduğunu, orijinal ilacın en yüksek maliyete sahip olduğunu bildirmiştir. Kolko ve Jensen (11) 2016'da Danimarka'da 7 farklı latanoprost formülasyonunda orijinal ilacın (~650 Danimarka Kronu) jeneriklerden yaklaşık 10 kat daha pahalı olduğunu bildirmiştir. Daha önceki çalışmaların aksine bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olarak Latapol'un yıllık maliyeti Xalatan'dan 8.74 ₺ fazla bulunsa da bu fark gerçek yaşam koşullarında ekonomik olarak hastaların tercihlerini değiştirmekten uzak gibi görünmektedir. Bu sonuç şaşırtıcı olarak jenerik ilaçlarla daha ucuz tedavi maliyetinin olacağı beklentisine aykırı olmakla birlikte çalışmada sadece bir jenerik ilaç bulunduğundan genellenemez. Yurtdışından farklı olarak ülkemizdeki ilaç fiyatları sosyal güvenlik kurumunca belirlenmekte olup orijinal ve jenerik ilaç için kutu bazında aynıdır (Tablo I).

Çalışmanın kısıtlılıkları

Örneklem sayısının az olması, damla hacminin dansitometrik yöntemle hesaplanmaması ve damlatma açısının parametrelere etkisinin değerlendirilmemesi çalışmanın kısıtlayıcı unsurlarındandır.

SONUÇ

Çalışmada Xalatan ve Latapol arasında damla hacmi ve mililitredeki damla sayısı bakımından fark olmadığı, şişedeki damla sayısı ve şişe hacminin Xalatan'da daha fazla olduğu, Latapolun ise yıllık maliyetinin daha fazla olduğu bulundu. Literatürdeki bilgiler ışığında damla hacminin azaltılması tedavinin etkinliğini değiştirmeden maliyeti azaltabilir. Ek olarak jenerik ilaç ruhsatı verilirken farmasötik eşdeğerliliğe ek olarak ilaç solüsyonu ve şişeye ait pek çok fizikokimyasal özelliğin de (damla hacmi, şişedeki damla sayısı, şişe hacmi, yüzey gerilimi, pH, şişe materyali, şişe sertliği, şişe rengi vb.) değerlendirilmesi gerekir, ancak bu şekilde tam olarak orijinal ve jenerik ilaç eşdeğerliliğinden bahsedilebilir.

1. Hejkal TW, Camras CB. Prostaglandin analogs in the treatment of glaucoma. *Semin Ophthalmol.* 1999;14:114-23.
2. Lin L, Zhao YJ, Chew PT, Sng CC, Wong HT, Yip LW, Wu TS, Bautista D, Teng M, Khoo AL, Lim BP. Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother.* 2014;48:1585-93.
3. Kolko M, Horwitz A, Thygesen J, Jeppesen J, Torp-Pedersen C. The Prevalence and Incidence of Glaucoma in Denmark in a Fifteen Year Period: A Nationwide Study. *PLoS One.* 2015;16:e0132048.
4. Okeke CO, Quigley HA, Jampel HD, Ying GS, Plyler RJ, Jiang Y, Friedman DS. Interventions improve poor adherence with once daily glaucoma medications in electronically monitored patients. *Ophthalmology.* 2009;116:2286-93.
5. Newman-Casey PA, Robin AL, Blachley T, Farris K, Heisler M, Resnicow K, Lee PP. The most common barriers to glaucoma medication adherence: a cross-sectional survey. *Ophthalmology.* 2015;122:1308-16.
6. Stone JL, Robin AL, Novack GD, Covert DW, Cagle GD. An objective evaluation of eyedrop instillation in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:732-6.
7. Hennessy AL, Katz J, Covert D, Protzko C, Robin AL. Videotaped evaluation of eyedrop instillation in glaucoma patients with visual impairment or moderate to severe visual field loss. *Ophthalmology.* 2010;117:2345-52.
8. Van Santvliet L, Ludwig A. Determinants of eye drop size. *Surv Ophthalmol.* 2004;49:197-13.
9. Mishima S, Gasset A, Kylce S, Baum J. Determination of tear volume and tear flow. *Inv Ophthalmol.* 1966;5:264-76.
10. Moore DB, Beck J, Kryscio RJ. An objective assessment of the variability in number of drops per bottle of glaucoma medication. *BMC Ophthalmol.* 2017;17:78.
11. Kolko M, Koch Jensen P. The physical properties of generic latanoprost ophthalmic solutions are not identical. *Acta Ophthalmol.* 2017;95:370-3.
12. German EJ, Hurst MA, Wood D. Reliability of drop size from multi-dose eye drop bottles: is it cause for concern? *Eye (Lond).* 1999;13:93-100.
13. Kumar S, Karki R, Meena M, Prakash T, Rajeswari T, Goli D. Reduction in drop size of ophthalmic topical drop preparations and the impact of treatment. *J Adv Pharm Technol Res.* 2011;2:192-4.
14. Aritürk N, Oge I, Erkan D, Süllü Y, Sahin M. The effects of nasolacrimal canal blockage on topical medications for glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996;74:411-3.
15. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29:312-34.
16. Malhotra M, Majumdar DK. Permeation through cornea. *Indian J Exp Biol.* 2001;39:11-24.
17. Zore M, Harris A, Tobe LA, Siesky B, Januleviciene I, Behzadi J, Amireskandari A, Egan P, Garff K, Wirostko B. Generic medications in ophthalmology. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:253-7.
18. Tripp GK, Good KL, Motta MJ, Kass PH, Murphy CJ. The effect of needle gauge, needle type, and needle orientation on the volume of a drop. *Vet Ophthalmol.* 2016;19:38-42.
19. Petursson G, Cole R, Hanna C. Treatment of glaucoma using mini-drops of clonidine. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1180-1.
20. Mauger TF, Craig EI. *Mosby's Ocular Drug Handbook.* Mosby, St. Louis. 1996;8.
21. Patton T, Francoeur M. Ocular bioavailability and systemic loss of topically applied ophthalmic drugs. *Am J Ophthalmol.* 1978;85:225-9.
22. Brown C, Hanna C. Use of dilute drug solutions for routine cycloplegia and mydriasis. *Am J Ophthalmol.* 1978;86:820-4.
23. Chrai SS, Makoid MC, Eriksen SP, Robinson JR. Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. *J Pharm Sci.* 1974;63:333-8.
24. Angmo D, Wadhvani M, Velpandian T, Kotnal A, Sihota R, Dada T. Evaluation of physical properties and dose equivalency of generic versus branded latanoprost formulations. *Int Ophthalmol.* 2017;37:423-8.
25. Queen JH, Feldman RM, Lee DA. Variation in Number of Doses, Bottle Volume, and Calculated Yearly Cost of Generic and Branded Latanoprost for Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2016;163:70-74.e1.