

Public Assessment Report

VALENINA

INFORMASI PRODUK

Nama obat : VALENINA

Bentuk sediaan : Injeksi

Zat aktif : Tiap 0,5 ml mengandung:

Pneumococcal Polysaccharide Serotype 1 Conjugated to Tetanus Toxoid 2,6 µg

Pneumococcal Polysaccharide Serotype 3 Conjugated to Tetanus Toxoid 2,5 µg

Pneumococcal Polysaccharide Serotype 4 Conjugated to Tetanus Toxoid 3,0 µg

Pneumococcal Polysaccharide Serotype 5 Conjugated to Tetanus Toxoid 2,5 µg

Pneumococcal Polysaccharide Serotype 6A Conjugated to Tetanus Toxoid 2,5 µg

Pneumococcal Polysaccharide Serotype 6B Conjugated to Tetanus Toxoid 6,0 µg

Pneumococcal Polysaccharide Serotype 7F Conjugated to Tetanus Toxoid 2,85 µg

Pneumococcal Polysaccharide Serotype 9V Conjugated to Tetanus Toxoid 2,5 µg

Pneumococcal Polysaccharide Serotype 14 Conjugated to Tetanus Toxoid 2,75 µg

Pneumococcal Polysaccharide Serotype 18C Conjugated to Tetanus Toxoid 3,25 µg

Pneumococcal Polysaccharide Serotype 19A Conjugated to Tetanus Toxoid 2,6 µg

Pneumococcal Polysaccharide Serotype 19F Conjugated to Tetanus Toxoid 2,75 µg

Pneumococcal Polysaccharide Serotype 23F Conjugated to Tetanus Toxoid 3,0 µg

Kemasan : Dus, 20 vial @ 0,5 ml

Dus, 1 PFS @ 0.5 ml

Pendaftar : PT. Etana Biotechnologies Indonesia

Produsen : Yuxi Walvax Biotechnology Co, Ltd, Yuxi, China

Kategori Registrasi : Produk Biologi Baru

Indikasi yang diajukan: *The vaccine is indicated for use in infants and children 6 weeks through 5 years of age (before the 6th birthday).*

Immune responses in recipients could be elicited by immunization of PCV13-TT, and this vaccine is indicated for the prevention of invasive diseases cause by 13 serotypes (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F and 23F) of Streptococcus pneumoniae.

The vaccine does not protect against diseases caused by Streptococcus pneumoniae serotypes that are not contained in the vaccine.

Posologi yang diajukan : *Since this product is a suspension containing an adjuvant, shake vigorously immediately prior to use to obtain a homogenous, white suspension in the vaccine container. This product is for intramuscular injection only. The preferred sites for injection are the anterolateral aspect of the mid-thigh in infants and the deltoid muscle of the upper arm in toddlers and children. The injection volume is 0.5 mL for each single human dose. The vaccine should not be injected in and/or near the areas where nerve trunks and/or blood vessels may locate.*

Vaccination schedules for infants and toddlers

The product is to be administered as a four-dose series at 2, 4, 6, and 12-15 months of age or 3, 4, 5, and 12-15 months of age, respectively, as described in Table 1 and Table 2.

Table 1 Vaccination Schedule for Infants 2 Months of Age

Dose	Dose 1 ^{a,b}	Dose 2 ^b	Dose 3 ^b	Dose 4 ^b
Age at Dose	2 months	4 months	6 months	12-15 months

- a. Dose 1 may be given as early as 6 weeks of age.
- b. The recommended dosing interval is 8 weeks.
- c. The fourth dose should be administered at approximately 12-15 months of age.

Table 2 Vaccination Schedule for Infants 3 Months of Age

Dose	Dose 1 ^a	Dose 2 ^a	Dose 3 ^a	Dose 4 ^b
Age at Dose	3 months	4 months	5 months	12-15 months

- a. The recommended dosing interval is 4 weeks.
- b. The fourth dose should be administered at approximately 12-15 months of age.

For children 7 months through 5 years of age who have not received the

product, the catch-up schedule in Table 3 applies:

Table 3 Vaccination Schedule for Infants and Toddlers 7 Months through 5 Years of Age

Age at First Dose	Total Number of 0.5 mL Doses
7-11 months of age	3 ^a
12-23 months of age	2 ^b
24 months through 5 years of age (prior to the 6th birthday)	1

- a. The first 2 doses at least 2 months apart; the third dose after the one-year birthday, separated from the second dose by at least 2 months.
- b. Two doses at least 2 months apart.

PENGANTAR

PCV13-TT adalah antigen Pneumococcal polisakarida serotipe 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, dan 23F, dengan masing-masing polisakarida secara individual dikonjugasikan dengan protein Tetanus Toxoid. Setiap 1 ml syringe atau vial mengandung vaksin dosis tunggal 0,5 mL untuk pemberian intramuskular, tanpa pengawet.

ASPEK MUTU

Produk jadi Valenina disediakan dalam bentuk larutan injeksi, mengandung 2.6 µg/dosis Pneumococcal polisakarida serotipe 1 dan 19A, 2.5 µg/dosis serotipe 3, 5, 6A, 9V, 3.0 µg/dosis serotipe 4 dan 23F, 6 µg/dosis serotipe 6B, 2.85 µg/dosis serotipe 7F, 2.75 µg/dosis of serotipe 14 dan 19F, 3.25 µg/dosis serotipe 18C. Vaksin ini harus disimpan pada suhu 2-8 C, jangan dibekukan dan disimpan terhindar dari cahaya. Injeksi dikemas dalam vial gelas borosilikat dengan halogenated butyl rubber stopper. Obat jadi mengandung eksipien yang terdiri atas Aluminium Phosphate, Sodium Chloride, Sodium Dihydrogen Phosphate Monohydrate, Disodium Hydrogen Phosphate Dodecahydrate.

Zat Aktif

Bulk zat aktif diproduksi di Yuxi Walvax Biotechnology Co., Ltd, China. Secara garis besar, proses produksi bulk PCV13-TT terdiri dari 3 tahap, yaitu produksi polisakarida pneumococcal monovalent, produksi bulk conjugate monovalent, dan produksi final product. Parameter proses yang kritis, uji IPC dan release telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi ditetapkan.

Pembuatan MCB dan WCB dilakukan dengan proses produksi yang dijelaskan dengan rincian yang memadai dan dengan pengujian yang mengikuti persyaratan WHO. Bahan bersumber hewan yang digunakan dalam proses pembuatan zat aktif adalah Tryptone, sheep blood, skimmed milk powder, Sodium Deoxycholate, beef extract, L-Cystine, Trypsin, beef, casein.

Kontrol terhadap tahapan kritis dan intermediate dilakukan dengan memadai. Validasi proses dilakukan terhadap 13 serotipe *Pneumococcal Polysaccharide*, 13 serotipe *monovalent pneumococcal polysaccharide bulk conjugate*, dan *tetanus toxoid carrier protein* dengan hasil yang menunjukkan kemampuan proses menghasilkan zat aktif dengan kriteria penerimaan yang ditetapkan.

Karakterisasi terhadap zat aktif telah dilakukan secara memadai. Impurities telah diidentifikasi dan kadarnya terkontrol secara memadai baik melalui proses produksi maupun dengan kontrol pada saat release zat aktif.

Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaan. Informasi prosedur uji diserahkan serta telah divalidasi. Spesifikasi ditetapkan mengacu pada Ph. Eur 10.0.

Data stabilitas yang diserahkan adalah studi stabilitas pada kondisi penyimpanan 2-8°C.

Obat jadi

Proses produksi dilakukan di fasilitas yang sama dengan zat aktif namun untuk produk jadi diproduksi di gedung K pada skala antara 140.000 dosis untuk kemasan PFS dan 150.000 dosis untuk kemasan vial.

Proses produksi secara umum terdiri atas tahap preparasi larutan stok bahan tambahan Sodium Chloride dan larutan stok Phosphate, selanjutnya dilakukan penimbangan bulk conjugate polisakarida dari tiap serotipe dan dicampurkan merata. Bahan tambahan adjuvant Aluminum Phosphate, larutan stok Phosphate, larutan stok Sodium Chloride dan WFI ditimbang dan dicampurkan untuk mendapatkan campuran zat tambahan. Tambahkan campuran bulk conjugate polisakarida ke dalam campuran zat tambahan. Tahap terakhir adalah dengan mengisi bulk akhir ke dalam kemasan PFS atau vial dan dilakukan pelabelan dan pengemasan. Proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan, mencakup proses formulasi bulk produk jadi, fill

finish dan validasi media fill. Hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan.

Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan, mencakup parameter uji, referensi metode uji serta kriteria penerimaannya. Prosedur uji telah divalidasi. Parameter dalam spesifikasi dipilih dengan mempertimbangkan antara lain hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik, data stabilitas jangka panjang, variabilitas proses produksi maupun metode analisis dan data pengembangan proses yang relevant.

Data stabilitas obat jadi mendukung penyimpanan obat jadi pada suhu 2-8°C selama 24 bulan untuk kemasan vial dan PFS.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Klinik

1. Efikasi dan keamanan vaksin Valenina, yang merupakan vaksin Pneumonia terkonjugasi (PCV) 13 serotipe (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F dan 23F), ditunjukkan dengan 1 studi klinik fase I (CTR20150713, n=120), 1 studi klinik fase III immunobridging dibandingkan vaksin Prevenar-7 (7 serotipe: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F dan 23F), yaitu studi NCT02736240 (n=2760), dan 1 studi klinik persistensi antibodi (n=677).
2. Berdasarkan studi klinik fase III, diperoleh hasil sebagai berikut:
 - a. Imunogenisitas (diukur 1 bulan setelah dosis terakhir):
 - i. Data keseluruhan subjek (**usia 6 minggu – 71 bulan**)
 - Angka seropositive dan GMC dari 7 serotype yang umum (serotype 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) pada vaksin Valenina non-inferior terhadap kelompok kontrol Prevenar-7. Proporsi responders ($\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$) pada kelompok Valenina adalah lebih dari 95%. Lower limit 2-sided, 97.5%CI untuk perbedaan antara Valenina dan Prevenar-7 adalah lebih besar dari -10% pada primary series (terendah -5,11%). Lower limit 2-sided, 97.5%CI untuk GMR > 0.5 (0,55-1,18).
 - Untuk 6 serotipe tambahan, angka seropositif dan GMC untuk tiap serotipe tambahan pada Valenina adalah superior terhadap Prevenar-7. Proporsi responder ($\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$) pada kelompok Valenina $\geq 96\%$. Lower limit 2-sided, 95%CI untuk angka seropositif pada kelompok Valenina adalah lebih besar dari 70%. Lower limit 2-sided, 95% CI untuk perbedaan angka seropositif antara Valenina vs Prevenar-7 lebih besar dari 0 dan rasio GMC (Valenina/Prevenar-7) lebih besar dari 1.
 - ii. Sub kelompok anak **usia 3 bulan** pada vaksinasi primer dosis pertama:
 - Untuk 7 serotipe yang umum, setelah pemberian 3 dosis primer, Valenina non-inferior dari Prevenar-7, dengan rentang perbedaan seropositive rate Ab IgG sebesar (-8,5% sampai +0,8% dan rasio GMC sebesar 0,36-0,83.
 - Untuk 6 serotipe tambahan, setelah pemberian 3 dosis primer, Valenina superior dari Prevenar-7.
 - Setelah pemberian dosis booster, untuk 7 serotipe yang umum, seropositive rate Ab IgG mencapai lebih dari 99% untuk kedua kelompok dan Valenina non-inferior dari kontrol Prevenar-7. Rasio GMC Valenina/Prevenar-7 sebesar 0,6 sampai 1,6. Sedangkan untuk 6 serotipe tambahan, seropositive rate Ab IgG Valenina mencapai lebih dari 97%, lebih tinggi dibanding Prevenar-7 (40-99,7%), dengan rasio GMC Valenina/Prevenar-7 sebesar 1,5 sampai 15.
 - iii. Sub kelompok anak **usia 2 bulan** (minimal 6 minggu) pada vaksinasi primer dosis pertama:
 - Untuk 7 serotipe yang umum, setelah pemberian 3 dosis primer, Valenina non-inferior dari Prevenar-7, dengan rentang perbedaan seropositive rate Ab IgG sebesar -1,3% sampai +1,2% dan rasio GMC sebesar 0,31 sampai 1,06
 - Untuk 6 serotipe tambahan, setelah pemberian 3 dosis primer, Valenina superior dari Prevenar-7.
 - Setelah pemberian dosis booster, untuk 7 serotipe yang umum, seropositive rate Ab IgG mencapai lebih dari 99% untuk kedua kelompok dan Valenina non-inferior dari Prevenar-7. Rasio GMC Valenina/Prevenar-7 sebesar 0,5 sampai 1,1. Sedangkan untuk 6 serotipe tambahan, seropositive rate Ab IgG Valenina mencapai lebih dari 98%, lebih tinggi dibanding Prevenar-7 (40 sampai 99,8%), dengan rasio GMC Valenina/Prevenar-7 sebesar 1,3 sampai 13,2.
 - iv. Sub kelompok anak **usia 7-11 bulan** pada vaksinasi primer dosis pertama
 - Untuk 7 serotipe yang umum, setelah pemberian 2 dosis primer, Valenina noninferior dari Prevenar-7, dengan rentang perbedaan seropositive rate Ab IgG

- sebesar -2,7% sampai +0,5% dan rasio GMC sebesar 0,53 sampai 1,8.
- Untuk 6 serotipe tambahan, setelah pemberian 2 dosis primer, Valenina superior dari Prevenar-7.
- Setelah pemberian dosis booster, untuk 7 serotipe yang umum, seropositive rate Ab IgG mencapai lebih dari 99% untuk kedua kelompok dan Valenina non-inferior dari Prevenar-7. Rasio GMC Valenina/Prevenar-7 sebesar 0,7 sampai 1,9. Sedangkan untuk 6 serotipe tambahan, seropositive rate Ab IgG Valenina mencapai lebih dari 93%, lebih tinggi dari Prevenar-7 (41% sampai 100%). Valenina superior dari Prevenar-7, kecuali untuk serotipe 19A sebanding. Rasio GMC sebesar 1,8 (serotipe 6A) sampai 10,6 (serotipe 7F).
- v. Anak **usia 12-23 bulan** pada vaksinasi primer dosis pertama
 - Untuk 7 serotipe yang umum, setelah pemberian 1 dosis primer, Valenina noninferior dari Prevenar-7, dengan rentang perbedaan seropositive rate Ab IgG sebesar +0,5% sampai +1,6% dan rasio GMC sebesar 0,6-2,1
 - Untuk 6 serotipe tambahan, setelah pemberian 1 dosis primer, Valenina superior dari Prevenar-7.
- vi. Sub kelompok anak **usia 2-5 tahun** pada vaksinasi primer dosis pertama
 - Untuk 7 serotipe yang umum, setelah pemberian 1 dosis primer, Valenina noninferior dari kontrol Prevenar-7, dengan rentang perbedaan seropositive rate Ab IgG sebesar -1% sampai +1% dan rasio GMC sebesar 0,6 sampai 2,1
 - Untuk 6 serotipe tambahan, Valenina superior dari Prevenar-7, dengan rentang perbedaan seropositive rate Ab IgG sebesar 0,5% (serotipe 19A) sampai 44,2% (serotipe 3) dan rasio GMC sebesar 1,8 (serotipe 6A) sampai 10,8 (serotipe 7F).
- b. Keamanan
 - Secara keseluruhan pada subjek usia 6 minggu-71 bulan, AE sistemik yang paling banyak dilaporkan adalah fever. Kejadian reaksi sistemik pada kelompok Valenina lebih rendah dari kelompok Prevenar-7. AE lokal yang banyak dilaporkan meliputi redness, swelling dan nyeri pada tempat injeksi. Kejadian AE lokal grade 3 lebih tinggi pada kelompok Valenina dibanding Prevenar.
 - Pada subjek usia 3 bulan saat menerima dosis primer pertama, AE yang berhubungan dengan vaksin studi umumnya sebanding antara Valenina dan Prevenar-7 (reaksi sistemik 67,8% vs 71,5%; reaksi lokal 13,5% vs 15,6%; efek samping unsolicited 8,5% vs 8,5%) kecuali fever yang lebih rendah pada Valenina (58% vs 66,28%, p=0,0072)
 - Pada subjek usia 7-11 bulan saat menerima dosis primer pertama, AE yang berhubungan dengan vaksin studi umumnya sebanding antara Valenina dan Prevenar-7 (reaksi sistemik 58,6% vs 66%; reaksi lokal 21,2% vs 14,5%; AE unsolicited 4,55% vs 4,5%), kecuali reaksi alergi yang lebih rendah pada Valenina (0 vs 6 subjek, p=0,0301).
 - Pada subjek usia 12-23 bulan saat menerima dosis primer pertama, AE yang berhubungan dengan vaksin studi sebanding antara Valenina dan Prevenar-7 (reaksi sistemik 46,5% vs 50%; reaksi lokal 10,5% vs 9%; AE unsolicited 4% vs 4%).
 - Pada subjek usia 24-71 bulan, AE yang berhubungan dengan vaksin studi umumnya sebanding antara Valenina dan Prevenar-7 (reaksi sistemik 24% vs 28,5%; reaksi lokal 21% vs 18%; AE unsolicited 1% vs 2,5%), kecuali pruritus lokal yang lebih rendah pada PCV13-TT (2 vs 10 subjek, p=0,0358).
- 3. Hasil studi persistensi antibodi pada subjek yang mendapat vaksinasi primer dosis pertama pada usia 2 bulan (minimal 6 minggu) atau 3 bulan menunjukkan bahwa pada pengamatan 2 tahun setelah dosis booster:
 - a. Untuk 7 serotipe yang umum, seropositive rate Ab IgG Valenina masih di atas 91% kecuali untuk serotipe 4 (59%) dan serotipe 18C (71%); non-inferior dibanding Prevenar-7 kecuali untuk serotipe 4 dan 18C pada subjek yang mendapat dosis pertama vaksinasi primer pada usia 2 bulan. Rasio GMC Valenina/Prevenar-7 dengan rentang 0,7 sampai 1,0.
 - b. Untuk 6 serotipe tambahan, seropositive rate Ab IgG Valenina masih di atas 93% kecuali untuk serotipe 5 (55%); dan superior dari Prevenar-7. Rasio GMC Valenina/Prevenar-7 dengan rentang 0,7 sampai 1,6.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Valenina adalah vaksin Pneumonia yang mengandung antigen Pneumococcal polisakarida serotipe 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, dan 23F, dengan masing-masing polisakarida secara individual dikonjugasikan dengan protein Tetanus Toxoid. Masing-masing polisakarida diekstraksi dari kultur *Streptococcus pneumoniae* dan dimurnikan melalui sentrifugasi, pengendapan dan ultrafiltrasi. Polisakarida diaktifkan dan diderivatisasi secara kimia, dan kemudian dikonjugasikan menjadi protein pembawa toksoid tetanus untuk membentuk glikokonjugat dengan aluminium fosfat sebagai bahan

adjuvan.

Berdasarkan data mutu yang telah dievaluasi sebelumnya, produksi zat aktif dan produk jadi Valenina telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang telah dievaluasi sebelumnya, vaksin Valenina memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - i. Kemanfaatan vaksin dapat ditunjukkan, dilihat dari imunogenisitas yang non-inferior antara Valenina dengan Prevenar-13.
 - ii. Antibodi persistensi dapat ditunjukkan sampai dengan 2 tahun setelah vaksinasi primer.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan:
 - i. efek samping yang paling banyak dilaporkan adalah *fever*, *diarrhea* untuk efek samping sistemik, serta *redness* untuk efek samping lokal
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan:
 - ii. Belum tersedia data imunogenisitas dan keamanan pada anak usia 5 tahun ke atas dan dewasa.
- d. Kesimpulan evaluasi risiko-manfaat:

Secara keseluruhan vaksin ini menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan penyakit invasif yang disebabkan oleh 13 serotype (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F dan 23F) dari *Streptococcus pneumoniae* pada bayi dan anak usia 6 minggu hingga 5 tahun. Risiko penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada *issue* keamanan baru.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Valenina dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

*The vaccine is indicated for use in infants and children 6 weeks through 5 years of age (before the 6th birthday).
Immune responses in recipients could be elicited by immunization of PCV13-TT, and this vaccine is indicated for the prevention of invasive diseases cause by 13 serotypes (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F and 23F) of Streptococcus pneumoniae.
The vaccine does not protect against diseases caused by Streptococcus pneumoniae serotype that are not contained in the vaccine.*

Dosage and Administration

Since this product is a suspension containing an adjuvant, shake vigorously immediately prior to use to obtain a homogenous, white suspension in the vaccine container. This product is for intramuscular injection only. The preferred sites for injection are the anterolateral aspect of the mid-thigh in infants and the deltoid muscle of the upper arm in toddlers and children. The injection volume is 0.5 mL for each single human dose. The vaccine should not be injected in and/or near the areas where nerve trunks and/or blood vessels may locate.

Vaccination schedules for infants and toddlers
The product is to be administered as a four-dose series at 2, 4, 6, and 12-15 months of age or 3, 4, 5, and 12-15 months of age, respectively, as described in Table 1 and Table 2.

Table 1 Vaccination Schedule for Infants 2 Months of Age

Dose	Dose 1 ^{a,b}	Dose 2 ^b	Dose 3 ^b	Dose 4 ^b
Age at Dose	2 months	4 months	6 months	12-15 months

- a. Dose 1 may be given as early as 6 weeks of age.
- b. The recommended dosing interval is 8 weeks.
- c. The fourth dose should be administered at approximately 12-15 months of age.

Table 2 Vaccination Schedule for Infants 3 Months of Age

Dose	Dose 1 ^a	Dose 2 ^a	Dose 3 ^a	Dose 4 ^b
Age at Dose	3 months	4 months	5 months	12-15 onths

- a. The recommended dosing interval is 4 weeks.
- b. The fourth dose should be administered at approximately 12-15 months of age.

For children 7 months through 5 years of age who have not received the product, the catch-up schedule in Table 3 applies:

Table 3 Vaccination Schedule for Infants and Toddlers 7 Months through 5 Years of Age

Age at First Dose	Total Number of 0.5 mL Doses
7-11 months of age	3 ^a
12-23 months of age	2 ^b
24 months through 5 years of age (prior to the 6th birthday)	1

- a. The first 2 doses at least 2 months apart; the third dose after the one-year birthday, separated from the second dose by at least 2 months.
- b. Two doses at least 2 months apart.the areas where nerve trunks and/or blood vessels may locate.