

Implicaciones farmacoeconómicas y de calidad de vida del infliximab en artritis reumatoide

R. Roselló^a, M.C. Ahumada^b y Miguel A. Casado^c

^aFEA de Reumatología. Hospital San Jorge. Huesca. ^bEspecialista en Economía de la Salud. Schering-Plough.

^cGerente del Departamento de Economía de la Salud. Schering-Plough.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad musculosquelética crónica, progresiva y discapacitante que conlleva una tasa elevada de morbilidad^{1,2} y mortalidad (la expectativa de vida en pacientes con AR puede reducirse hasta 20 años en comparación con la población general)^{3,4}, impacta de forma grave en la calidad de vida de los pacientes⁵ y representa una carga económica importante en términos de costes directos médicos y pérdida de productividad⁶.

El tratamiento de la AR ha cambiado de manera sustancial con la introducción de los agentes anti-TNF. Dentro de este grupo, el infliximab ha demostrado, en asociación con metotrexato (MTX), en un amplio grupo de pacientes, una reducción de los signos y síntomas de la enfermedad, mejoría de la función física y calidad de vida de los pacientes y una reducción del daño articular. Además, se ha comprobado que, en muchos pacientes, el tratamiento con infliximab detiene la progresión del daño estructural⁷.

Costes de la artritis reumatoide

La AR conlleva un notable impacto económico en costes directos e indirectos. Los costes directos son aquellos relacionados con la intervención o programa sanitario. Estos se pueden dividir en costes médicos directos (que incluyen el coste de los fármacos, pruebas diagnósticas, consultas, coste del tratamiento de los efectos adversos, hospitalización, cirugía, etc.) y en costes no médicos directos (asociados con el suministro de servicios sanitarios, transporte al hospital, servicios sociales, etc.). Los costes indirectos son, fundamentalmente, los relacionados con el cambio de capacidad productiva del individuo (disminución o pérdida de horas y días de trabajo e incapacidades laborales transitorias y permanentes).

Como ejemplo del elevado impacto económico de la enfermedad, en 1992, los costes totales de la AR fueron de aproximadamente 1.300 billones de libras⁸ en el Reino Unido y de 65.000 millones de

dólares en EE.UU.⁹. En España los costes superarían los 1.058 millones de euros (unos 176.000 millones de pesetas) por año¹⁰.

Costes directos

Los costes directos de la AR están muy relacionados con el estado funcional y la gravedad de la enfermedad. Así, al aumentar el grado de gravedad de la enfermedad con mayores puntuaciones del HAQ (Health Assessment Questionnaire) los costes directos asociados son más elevados⁶. Por tanto, la prevención de la progresión de la enfermedad podría suponer un ahorro sustancial de estos costes directos. En este trabajo, Yelin y Wanke establecieron un promedio de costes médicos de 5.919 dólares por paciente y año a consecuencia de la AR. Los gastos derivados de la hospitalización representaban alrededor de la mitad del total, a pesar de que sólo el 10% de los pacientes eran ingresados. La cirugía de sustitución articular, realizada en un 5,1% de los pacientes al año, representó más del 25% de los costes directos totales. La gastos de medicación suponían aproximadamente el 25% del total.

En una proyección realizada por Wong et al¹¹, basada en un modelo de Markov, los costes médicos directos a lo largo de la vida de un paciente se estimaron en 93.296 dólares.

García Vadillo et al¹² han determinado los costes de la AR de corta evolución en España en el momento del diagnóstico de la enfermedad y durante el seguimiento. El estudio demuestra que los costes directos suponen una media anual por paciente de aproximadamente 252 € (unas 42.000 ptas.) en el momento del diagnóstico (33% de los costes totales) y de 1.124 € (unas 187.000 ptas.) durante el seguimiento (38,5% de los costes totales). Sin embargo, en el estudio de Lajas¹⁰, el porcentaje de costes directos (asistenciales y no asistenciales) era del 69%.

Costes indirectos

El mayor impacto económico de la AR proviene de los costes indirectos. Se estima que a los 10 años del diagnóstico de la enfermedad aproximadamente la mitad de los pacientes con AR no podrán trabajar y los que continúan trabajando tras el diagnóstico, a menudo, disminuyen su capacidad adquisitiva^{13,14}.

Correspondencia: Rosa Roselló.
Servicio Reumatología. Hospital San Jorge.
Avda. Martínez de Velasco, s/n. 22071 Huesca.

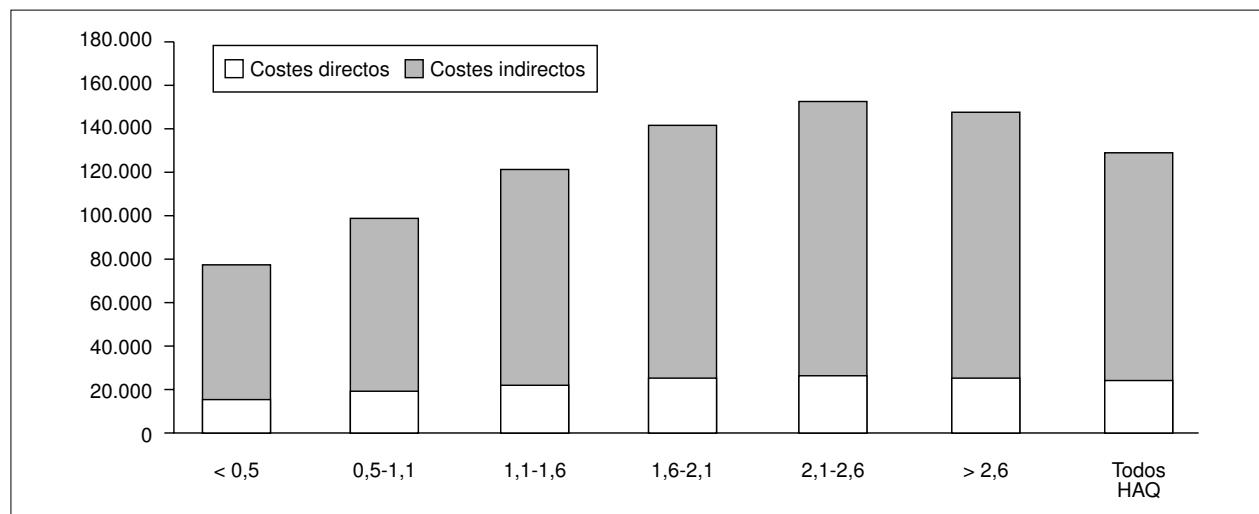


Figura 1. Costes directos e indirectos estimados de la artritis reumatoide en Suecia (en dólares).

Son múltiples los estudios que a nivel internacional y nacional han evaluado la pérdida de productividad que esta enfermedad produce en el paciente. En el Reino Unido McIntosh estimó que los costes indirectos de la AR ocasionan el 51,9% de los costes totales, y que si bien los costes debidos a la mortalidad son bajos comparados con otras enfermedades, los de morbilidad son excepcionalmente elevados, con tasas de discapacidad laboral de hasta el 72%⁸. Por otra parte, Kobelt et al^{15,16} concluyeron que los costes indirectos causados por la AR son considerablemente más altos que los costes médicos directos, y que se incrementan cuando aumenta la gravedad y la duración de la enfermedad (fig. 1).

En España, el grupo del Dr. Tornero ha estudiado la incapacidad temporal (IT) y la incapacidad permanente (IP) relacionadas con las enfermedades reumáticas. En uno de sus estudios se estableció que las artropatías inflamatorias constituyen la cuarta causa de IT y que, si bien están a distancia en cuanto a frecuencia de otras causas de incapacidad, no lo están en cuanto a gravedad estimada en función de la pérdida de días de trabajo, originando un notable menoscabo de la capacidad laboral¹⁷. Dentro de las causas productoras de IP, la AR ocupa el sexto lugar (3,9% de los casos)¹⁸.

Otros autores españoles estimaron que los costes indirectos de la AR suponían el 67% de los costes totales en el momento del diagnóstico y que el 26% de la población activa que acude por primera vez a la consulta de reumatología se

encuentra en situación de incapacidad laboral. El 61,5% de los costes totales de la enfermedad durante el seguimiento correspondían a costes indirectos¹².

La incapacidad para el trabajo a medida que la enfermedad progresó fue observado en los datos ensayo clínico ATTRACT (Anti-TNF Therapy of Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy)¹⁹. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo con su nivel de HAQ (capacidad funcional) y de Sharp (daño estructural articular). Para ambos instrumentos de medida, altos niveles indican una peor función. Se observó que existía una relación inversa entre el porcentaje de pacientes empleados (e ingresos) y niveles ascendentes de HAQ y Sharp²⁰ (fig. 2). Otros análisis también han demostrado que

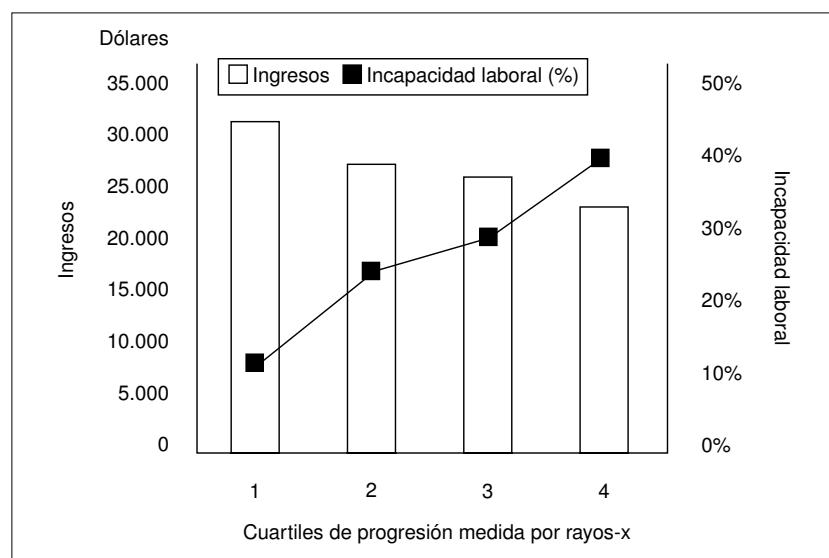


Figura 2. Relación entre progresión de la enfermedad, incapacidad laboral e ingresos.

existe una asociación entre incremento de la gravedad, establecido mediante progresión radiográfica, y mortalidad²¹.

Calidad de vida relacionada con la salud

La AR tiene importantes efectos en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), ya que los pacientes experimentan dolor, rigidez matutina y cansancio como alteraciones más frecuentes. Ade-

más, la enfermedad afecta a las actividades de la vida diaria, como el trabajo, y a las relaciones familiares y sociales. Por otra parte, el tratamiento está asociado a efectos secundarios que pueden impactar de forma negativa en la CVRS del paciente.

Los instrumentos que se utilizan para evaluar el impacto de la AR en la CVRS pueden ser genéricos, como el SF-36, o específicos, como el AIMS (Arthritis Impact Measurement Scales) o el ASHI (Arthritis Specific Health Index).

El SF-36 tiene una buena correlación con el HAQ y con las valoraciones globales de médico y paciente. Un estudio realizado en EE.UU. comparó la CVRS entre pacientes con AR y población general, utilizando el SF-36²². Los resultados se pueden observar en la figura 3.

Por otra parte, al comparar la CVRS (mediante el SF-36) de los sujetos con AR con la de pacientes con otras enfermedades (cardiopatía crónica, depresión e infarto de miocardio) se observa que la puntuación de los pacientes con AR es más baja debido al dolor extremo, depresión, ansiedad, deformidad, intervenciones quirúrgicas y otras condiciones que contribuyen a disminuir su CVRS²² (fig. 4).

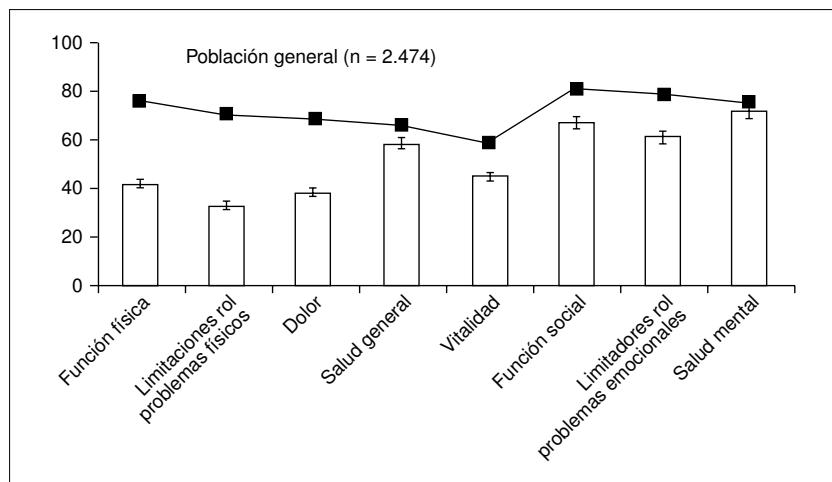


Figura 3. Calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide frente a la población general (en EE.UU.).

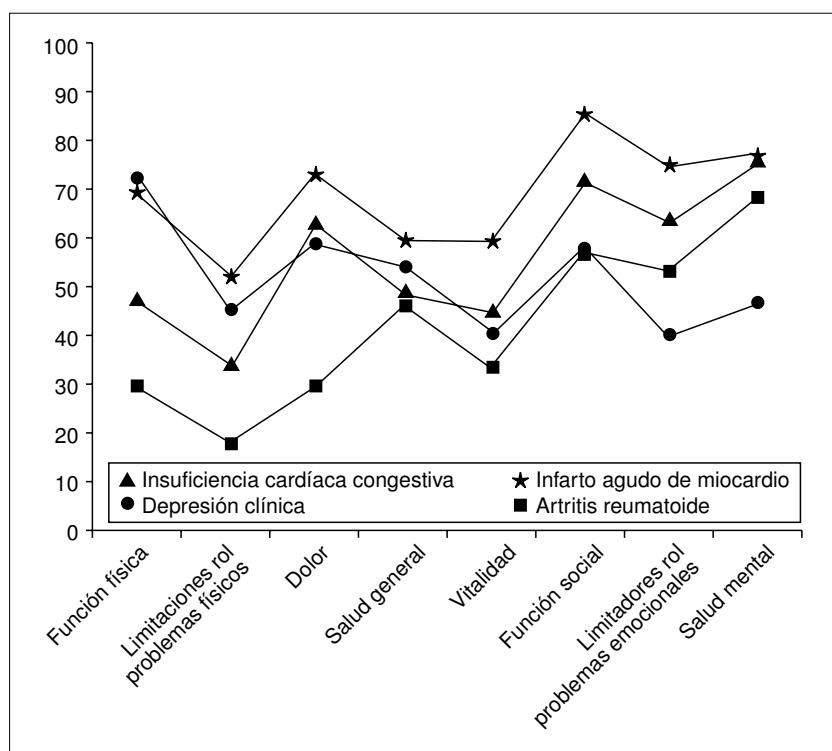


Figura 4. Calidad de vida de artritis reumatoide y otras enfermedades (a través del SF-36).

Impacto del infliximab sobre los recursos y CVRS de la artritis reumatoide

El infliximab, cuya eficacia clínica ha quedado demostrada en numerosos trabajos^{7,19}, es un fármaco que actúa bloqueando la acción del TNF. Su utilización en la AR, sin embargo, se halla asociada aparentemente a algunos inconvenientes: es un fármaco de administración hospitalaria, lo que podría hacer pensar en un uso restringido que impidiera que un gran número de pacientes pudiera realizar este tratamiento. Se trata de un fármaco de administración por vía endovenosa, que precisa de unas horas, aunque sea de hospital de día, para cumplimentar el tratamiento. Es un tratamiento con un coste farmacéutico elevado.

El hecho de que se trate de un fármaco de uso hospitalario no se debe interpretar como un inconveniente sino probablemente como

una ventaja. Los pacientes tributarios de terapias anti-TNF, son AR graves y refractarias a fármacos modificadores de enfermedad. Se trata, por tanto, de pacientes que habitualmente siguen controles hospitalarios, por lo que la condición de fármaco de uso hospitalario del infliximab no debe suponer una restricción importante en el uso de este tratamiento. Además, el control en consulta de especialista hospitalario de estos pacientes facilita un mejor control de la eficacia y posibles efectos adversos de estas terapias tan novedosas, tal y como se exige desde el Ministerio de Sanidad.

La administración del fármaco por vía endovenosa en régimen de hospital de día (3-4 h) cada ocho semanas, no supone un inconveniente demasiado grande para la mayoría de pacientes. Para los reumatólogos, la forma de administración del fármaco puede facilitar, con el tiempo, la adquisición de una infraestructura tan importante como es el hospital de día, con todas las ventajas para las Unidades de Reumatología que esto puede reportar (ampliación de personal, mejora de la imagen hospitalaria, etc.). Finalmente, el coste farmacéutico del producto es alto en comparación con otros fármacos habitualmente utilizados. Sin embargo, el coste terapéutico de una enfermedad crónica, grave y discapacitante como es la AR no se limita sólo al coste farmacéutico del producto empleado; de hecho, este coste es porcentualmente el menos importante. En este sentido, en el resto de este capítulo intentaremos demostrar que el tratamiento con infliximab puede ser una alternativa coste-eficacia favorable en el tratamiento de la AR.

Compensación de recursos a corto plazo

El estudio ATTRACT ha mostrado que, en el primer año, los costes médicos directos y los indirectos de los pacientes tratados con infliximab más MTX fueron de 3.316 dólares menos que los del grupo tratado con MTX (sin considerar los costes iniciales del tratamiento)²³. Asimismo, en el estudio ATTRACT se observó que la mejora en el DAS28 se traducía en una significativa reducción de costes de tratamiento del paciente con AR. Los costes médicos estimados para los pacientes con una puntuación en el DAS de buena a moderada a la semana 54 fueron de 3.386 a 5.613 dólares, respectivamente. Los pacientes que no respondieron al tratamiento, y no mostraron mejoría en el DAS originaron unos costes médicos de 13.125 dólares²⁴.

Por otra parte, se han evaluado los cambios en la productividad de pacientes tratados con fármacos anti-TNF resultando que el 20% de los pacientes incrementaron su estado ocupacional laboral en un breve período de tiempo (media de 9,1 meses de seguimiento), con lo que se concluye que, en períodos de tiempo más largos y si estos resultados se mantuvieran, la utilización de estos fármacos ten-

dría un considerable impacto en el bienestar del paciente y se conseguirían beneficios significativos para la sociedad²⁵.

Compensación de recursos a largo plazo

En las evaluaciones económicas de medicamentos se relacionan los costes o consumo de recursos de diferentes opciones terapéuticas con los resultados, efectos, beneficios o consecuencias de las mismas sobre el estado de salud de los individuos. Así, existen cuatro tipos de evaluación económica que se diferencian por la forma en que se miden los efectos sobre la salud:

1. Análisis de minimización de costes. Se comparan dos alternativas con efectividad equivalente. La alternativa más eficiente es la que presenta menor coste.

2. Análisis coste-efectividad. Los beneficios clínicos se miden en unidades clínicas de efectividad (años de vida ganados, tasa de respuesta sostenida, disminución de la mortalidad). La relación coste-efectividad en incremento indica los costes adicionales frente a los beneficios extra de una alternativa terapéutica frente a otra.

3. Análisis coste-utilidad. Este tipo de evaluaciones son similares a los estudios coste-efectividad, pero incorporando las preferencias o utilidades de los pacientes sobre los diferentes resultados de un tratamiento, midiéndose los beneficios en años de vida ajustados por calidad (AVAC). El análisis coste-utilidad (coste por AVAC) sirve para comparar intervenciones o programas sanitarios distintos.

4. Análisis coste-beneficio. Los efectos sobre los recursos y sobre la salud se miden en unidades monetarias.

En la teoría económica, un coste evitado es igual a un beneficio; de esta forma, aparece el concepto de coste negativo o ahorro de costes que es el valor monetario de los recursos que son reemplazados, sustituidos o evitados, debido al empleo de una nueva intervención sanitaria. Así y aunque el infliximab pueda incrementar el coste a corto plazo en el tratamiento de la AR, los costes evitados a largo plazo (cirugía, hospitalización, pérdidas de productividad, etc.) y el aumento de la efectividad pueden traducirse en una relación coste-efectividad favorable para el infliximab en comparación con otros tratamientos imprescindibles para la supervivencia y aceptados por el Sistema Nacional de Salud.

Como ejemplo de evaluaciones económicas, en un estudio realizado por Kobelt²⁶ en Suecia se ha determinado la relación coste-utilidad en incremento del tratamiento con infliximab combinado con metotexato frente a metotexato en monoterapia, utilizando un modelo de Markov y según la perspectiva de la sociedad en Suecia. Dicho modelo realiza una proyección del curso de la enfermedad a lo largo del tiempo para cada uno de los tratamientos.

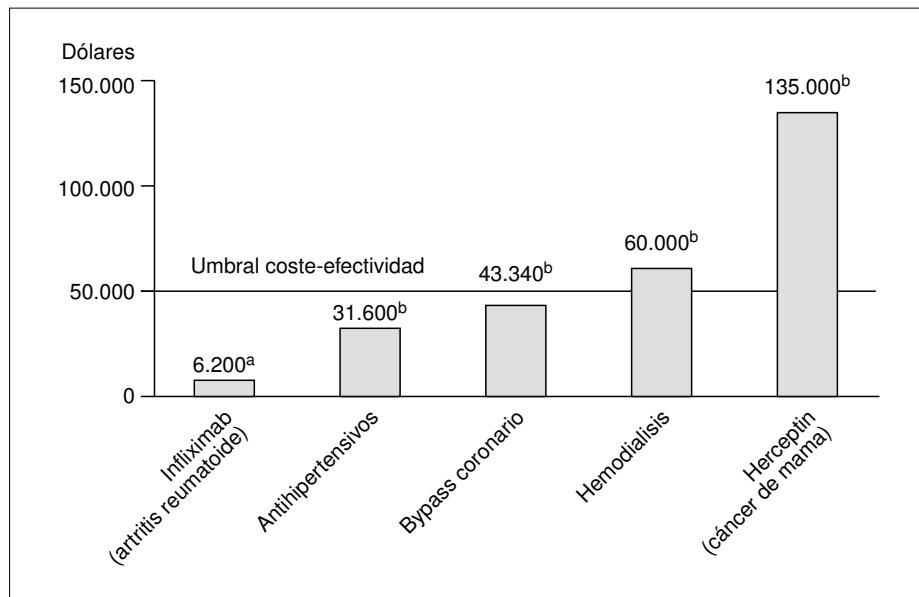


Figura 5. Coste-efectividad de diferentes intervenciones sanitarias. Tomada y modificada de ^aWong et al ACR, 2001 y ^bWong et al AASLD, 2000.

Así, el tratamiento se administró durante 2 años y el modelo prolonga los resultados que se obtendrían hasta 10 años y los presenta como el aumento de la supervivencia en AVAC. Considerando costes directos e indirectos, el coste extra inicial del tratamiento con infliximab queda compensado por los costes futuros evitados, con un ahorro para la sociedad de 11.900 SEK (1.310 €). El coste por cada AVAC ganado con infliximab es de 299.000 SEK (32.921 €) cuando se consideran solamente los costes directos, mientras que hay un ahorro de costes si se consideran los costes directos e indirectos. Por tanto, el tratamiento con infliximab se considera un tratamiento coste-efectivo en pacientes no respondedores al metrotexato.

Resultados similares los ha obtenido Wong con un coste por cada AVAC ganado con infliximab de 6.200 dólares cuando se consideran los beneficios con este fármaco a las 102 semanas en la estabilización radiológica de la enfermedad. Cuando se tienen en cuenta los costes directos e indirectos, el infliximab ahorra costes a la sociedad; es decir, prolonga la expectativa de vida y reduce los costes totales a largo plazo²⁷ al igual que en el estudio anterior. En la figura 5 se comparan los costes por AVAC ganado para diversas estrategias terapéuticas en el mismo contexto, definiéndose una alternativa como coste-efectiva (valor umbral) cuando el coste por AVAC es menor a 50.000 dólares.

Efecto sobre la CVRS

Como se puede apreciar en la figura 3, es en el componente físico global del SF-36 donde los pacientes con AR presentaban más diferencias con respecto a la curva de población general. En el es-

tudio ATTRACT, el infliximab más MTX, cuando se compara con MTX, ha demostrado tener una rápida compensación en término de mejora de calidad de vida. Así, con el infliximab se produjo una importante mejora a la semana 54 en el componente físico global del SF-36 (el 34 frente al 9%, $p < 0,001$), en el ASII (el 44 frente a 12%, $p = 0,003$), y en la valoración global del paciente (el 50 frente al 2%, $p < 0,001$). A la semana 54 los pacientes tratados con infliximab más MTX tuvieron un 25% más de vitalidad ($p < 0,001$) y un 20% más de puntuación en la función social ($p = 0,008$) en comparación con el grupo MTX. Los valores del componente mental total en el grupo que recibió infliximab se aproximaron a los valores obtenidos para este componente en población general (sin AR) a las 54 semanas y esta mejora se mantuvo hasta las 102 semanas²⁸.

Conclusiones

La AR es una enfermedad con un gran impacto económico para los sistemas de salud y para la sociedad, y devastadora para el individuo que la padece. El impacto económico anual estimado en España es de 1.058 millones de euros, de los que más del 60% se debieron a pérdidas de productividad (existen evidencias de la relación que existe entre tasa de progresión de daño articular, incapacidad laboral y pérdida de ingresos). Los componentes más importantes relacionados con los costes directos de la AR son los ingresos hospitalarios con o sin cirugía. Tanto los costes directos como los indirectos están relacionados con la duración, gravedad de la enfermedad y el deterioro funcional. El infliximab es un tratamiento efectivo frente a la AR, que disminuye la progresión de la enferme-

dad, mejora sus signos y síntomas y la función física. *A priori* es razonable pensar que tiene la capacidad de reducir el uso de otros recursos sanitarios y no sanitarios que compensen los costes de adquisición del producto. Se ha demostrado que el tratamiento con infliximab reduce los costes directos e indirectos a corto plazo. Así, los pacientes que responden al tratamiento, tienen unos costes médicos directos más bajos, relacionados con menores ingresos hospitalarios y visitas médicas en comparación con los que no han respondido. Además, el tratamiento con infliximab produce una rápida e importante mejora de la calidad de vida relacionada con la salud que se mantiene a las 102 semanas y una mejoría en el estado ocupacional de los pacientes. En conclusión, el infliximab, al mejorar la función física, detener el daño articular y mejorar la calidad de vida del paciente, puede compensar los costes del fármaco a través de un aumento de productividad y de una reducción de los costes asistenciales.

Bibliografía

1. Pincus T, Callahan LF. The side effects of rheumatoid arthritis: joint destruction, disability and early mortality. *Brit J Rheumatol* 1993;32(suppl 1):28-37.
2. Young A, Dixey J, Cox N, Davis P, Devlin J, Emery P, et al. How does functional disability in rheumatoid arthritis affect patients and their lives? Results of follow-up in 732 patients from early rheumatoid arthritis study. *Rheumatol* 2000;39: 603-11.
3. Gabriel SE, Crowson CE, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol* 1999;26:2529-33.
4. Guedes C, Dumont-Fischer D, Leichter-Nakache S, Boissier MC. Mortality in rheumatoid arthritis. *Rev Rheum (Eng Ed)* 1999;66:492-8.
5. Fries JF. How may quality of life for rheumatoid arthritis patients be enhanced by current and future treatments? *Rheumatology* 1999;38:35-40.
6. Yelin E, Wanke LA. An assessment of the annual and long-term direct cost of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1999;42:1209-12.
7. Lipsky P, Van der Heijde D, St Clair E, Furst D, Breedveld F, Kalden J, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;343:1594-602.
8. McIntosh E. The cost of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:781-90.
9. Yelin E, Callahan LF. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. *Arthritis and Rheumatism* 1995;38:1351-62.
10. Lajas C, Carmona L, Bellajdell B, Abásolo L, Salido M, Hernández-García C, et al. El coste anual de la artritis reumatoide. *Rheuma* 2000;6:46.
11. Wong JB, Ramey DR, Singh G. Long-term morbidity, mortality, and economics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism* 2001;44:2746-9.
12. García Vadillo JA, Castañeda Sanz S, Carrasco Prieto AL, Jimeno Carruez A. Costes económicos de la artritis reumatoide de corta evolución. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:4-11.
13. Lipsky P, Kavanaugh A. The impact of pharmaco-economic considerations on the utilization of novel anti-rheumatic therapies. *Rheumatology* 1999;38:41-4.
14. Sokka T, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *J Rheumatol* 1999;26:1681-5.
15. Kobelt G, Eberhardt K, Jönsson L, Jönsson B. Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42:347-56.
16. Kobelt G, Jonsson L, Lindgren P, Eberhardt K, Young A. Economic consequences of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom. ACR 65th Annual scientific meeting. ARHP 36th Annual scientific meeting, San Francisco, CA. 10-15 November, 2001. Abs 1559.
17. Tornero Molina J, Atance Martínez JC, Grupeli BE, Vidal Fuentes J. Impacto socioeconómico de la incapacidad temporal de origen reumático en la provincia de Guadalajara. *Rev Esp Reumatol* 1998;25:340-5.
18. Tornero Molina J, Fernández Echevarría JA, Vidal Fuentes J. Repercusión socioeconómica de la invalidez permanente por enfermedad reumática en la provincia de Guadalajara. *Rev Esp Reumatol* 1998;25:346-51.
19. Maini R, St Clair E, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weissman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-9.
20. Kavanaugh A, Antoni C, Bala M, Harriman G, Han C, Van der Heijde D, et al. Clinical and radiographic measures of disease activity are significantly correlated with employment status in rheumatoid arthritis (RA): results from the ATTRACT study. ACR 65th Annual scientific meeting. ARHP 36th Annual scientific meeting, San Francisco, CA. 10-15 November, 2001. Abs 1010.
21. Choi HK, Wolfe F. Radiologic progression and mortality. ACR 65th Annual scientific meeting. ARHP 36th Annual scientific meeting, San Francisco, CA. 10-15 November, 2001. Abs 1014.
22. Centocor. Datos de archivo.
23. Kavanaugh A, Patel K, Bala M, Noe L. Cost effectiveness of infliximab in rheumatoid arthritis. ACR 64th Annual scientific meeting. ARHP 35th Annual scientific meeting, Philadelphia, PA. 28 October- 2 November, 2000. Abs 467.
24. Kavanaugh A, Patel K, Bala M, Noe L, Antoni C. Economic impact of infliximab treatment in rheumatoid arthritis; correlation with disease activity score. Annual European Congress of Rheumatology, Prague, Czech Republic. 13-16 June, 2001. Abs RI00071.
25. Van Vollenhoven R, Harju A, Bratt J, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab or enbrel and employment status: data from the Stockholm TNF- α antagonist registry. ACR 65th Annual scientific meeting. ARHP 36th Annual scientific meeting, San Francisco, CA. 10-15 November, 2001. Abs 163.
26. Kobelt G, Jonsson L, Lindquist E, Eberhardt K. Cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in Sweden. ACR 65th Annual scientific meeting. ARHP 36th Annual scientific meeting, San Francisco, CA. 10-15 November, 2001. Abs 631.
27. Wong J, Breedveld F, Smolen J, Kavanaugh A, van Riel P, Hazes J, et al. Cost-effectiveness of 102-weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. ACR 65th Annual scientific meeting. ARHP 36th Annual scientific meeting, San Francisco, CA. 10-15 November, 2001. Abs 1551.
28. Kavanaugh A, Lipsky P, Furst D, Weissman M. Infliximab improves long-term quality of life and functional status in patients with rheumatoid arthritis. ACR 64th Annual scientific meeting. ARHP 35th Annual scientific meeting, Philadelphia, PA. 28 October- 2 November, 2000. Abs 483.