



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Sacubitrilo en combinación con
Valsartán para insuficiencia cardiaca
crónica***

**Sacubitril in combination with Valsartan for chronic
heart failure**

Informe de Respuesta Rápida N°456

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Febrero de 2016



El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. María Calderón
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 456

Sacubitrilo en combinación con Valsartán para Insuficiencia Cardíaca Crónica.

Fecha de realización: Febrero del 2016
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Analía López
Dra. Dolores Macchiavello
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto

Para Citar este informe:

Calderón M, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. **Sacubitrilo en combinación con Valsartán para insuficiencia cardiaca crónica.** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 456, Buenos Aires, Argentina. Febrero 2016. Disponible en www.iecs.org.ar.

SACUBITRILO EN COMBINACIÓN CON VALSARTÁN PARA INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

CONCLUSIONES

La evidencia con respecto a sacubitrilo en combinación con valsartán para insuficiencia cardiaca es escasa y de alta calidad. Un único ensayo clínico aleatorizado mostró un beneficio en la reducción de las muertes de todas las causas, muertes cardiovasculares y hospitalizaciones relacionadas con insuficiencia cardiaca al ser comparada con enalapril, en pacientes con insuficiencia cardíaca estable clase funcional (NYHA) II-III con fracción de eyección menor a 35%, péptido natriurético elevado y que cumplan con el tratamiento estándar recomendado. No se encontraron reportes de resultados a largo plazo ni en subgrupos específicos (alto riesgo, enfermedad de Chagas).

Una guía de práctica clínica de Canadá y una evaluación de tecnología sanitaria de Estados Unidos recomiendan de forma condicional la combinación sacubitrilo / valsartán en insuficiencia cardiaca leve a moderada. Las políticas de cobertura identificadas (Estados Unidos) incluyen sacubitril / valsartán dentro de su cobertura.

Su alto costo podría limitar la disponibilidad del tratamiento.

SACUBITRIL IN COMBINATION WITH VALSARTAN FOR CHRONIC HEART FAILURE

CONCLUSIONS

The evidence found regarding sacubitril in combination with valsartan for heart failure is scarce and of high quality. A single randomized clinical trial showed a benefit in reducing the number of all-cause deaths, cardiovascular deaths and hospitalizations related with heart failure compared with enalapril, in patients with stable Functional Class II-III (NYHA) heart failure and an ejection fraction below 35%, high natriuretic peptide and who adhere to the recommended standard treatment. No reports were found on long-term results or in specific subgroups (high risk, Chagas disease).

One clinical practice guideline from Canada and a health technology assessment from the United States recommend sacubitril/valsartan on conditional basis for mild to moderate heart failure. The coverage policies identified (United States) cover sacubitril/valsartan.

Its high cost may limit this treatment availability.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico que representa la etapa terminal de varias cardiopatías. Se produce por una falla en la función de bomba del corazón, definida como la incapacidad para mantener adecuadamente la circulación sanguínea de acuerdo a los requerimientos metabólicos del organismo. La causa más frecuente de IC en la enfermedad coronaria, siendo otras causas las valvulopatías, miocardiopatías y cardiopatías congénitas.^{1,2} La IC representa uno de los motivos más frecuentes de consulta en la sala de emergencias y una causa habitual de hospitalización en unidades de cuidados intensivos. La prevalencia en la población adulta de los Estados Unidos oscila entre el 1% al 2% y alcanza el 10% en personas de entre 75 y 80 años.^{2,3} En Argentina, la prevalencia se estima en 1 a 1,5%.⁴ Se puede clasificar según la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) en cuatro clases funcionales desde leve a severa (I-IV).^{1,2}

El diagnóstico se realiza a través de la anamnesis y examen físico característicos. Como complemento del cuadro clínico y debido a que muchas veces puede ser difícil el diagnóstico, como en el caso de enfermedad leve o pacientes obesos, se pueden solicitar pruebas que reflejen cambios estructurales cardíacos o signos de congestión en el paciente. Además, debido a que la función ventricular se acompaña de una activación del sistema neuro-humoral, la determinación de niveles elevados de péptido natriurético cerebral (siendo los más utilizados BNP y NT-BNP) es de utilidad tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del paciente.⁴ Los pacientes con clase funcional NYHA II/III usualmente tienen valores de BNP entre 200-500 pg/ml y cuando tienen síntomas más severos pueden llegar a valores de BNP de 400-600 pg/ml. Se aconseja que con el tratamiento estándar el BNP debe alcanzar un valor menor de 200-300 pg/ml.^{5,6}

Entre los tratamientos farmacológicos propuestos para la IC se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril, lisinopril, etc), los antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona, etc), los bloqueadores del receptor de angiotensina (candesartán, losartán, valsartán, etc), los beta-bloqueantes (propranolol, carvedilol, atenolol, etc), la digoxina y los diuréticos (furosemida, ácido etacrínico, espironolactona, etc) entre otros.⁷

Se postula el uso de sacubitrilo en combinación con valsartán para la insuficiencia cardíaca crónica debido a que podría mejorar la mortalidad y las tasas de hospitalización.

2. TECNOLOGÍA

Sacubitrilo en combinación con valsartán (SV/ Entresto®, Novartis Pharmaceuticals Corporation) es un fármaco de acción dual que se compone de un inhibidor de la neprilisina (sacubitril) y un antagonista del receptor de la angiotensina-II (valsartán). La neprilisina es un endopéptido inhibidor de la angiotensina-I, que además degrada a los péptidos natriuréticos, bradiquinina y adrenomodulina, por lo que su inhibición provoca un aumento de los mismos con un efecto vasodilatador y reducción del volumen extracelular. Por su parte, el valsartán es un bloqueador del receptor tipo 1 de la angiotensina-II, que también provoca vasodilatación y reducción del volumen extracelular.⁸ La disminución de la presión arterial es fundamental para el manejo de un paciente con IC dado que provoca una mejora en el flujo sanguíneo con la reducción de carga cardíaca.⁹

La dosis recomendada de esta combinación es de 200mg dos veces al día por vía oral.

El uso de SV fue autorizado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT) en noviembre del 2015.¹⁰ Además, su uso fue aprobado por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) en julio de 2015 y por la Agencia Regulatoria de Medicamentos de Europa (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*) en diciembre de 2015.^{11,12}

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de sacubitril en combinación con valsartán en la insuficiencia cardíaca crónica.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia:

((LCZ 696 [Supplementary Concept] OR LCZ696[tiab] OR LCZ 696[tiab] OR Entresto[tiab]) OR (Sacubitril[tiab] AND (Valsartan[MeSH] OR Valsartan[tiab] OR Diovan[tiab] OR Kalpress[tiab] OR Tareg[tiab] OR Nisis[tiab] OR Provas[tiab] OR Vals[tiab] OR CGP 48933[tiab] OR 48933, CGP[tiab] OR Miten[tiab])) AND (Heart Failure[MeSH] OR Cardiac Failure[tiab] OR Heart Failure[tiab] OR Heart decompens*[tiab] OR Congestive Heart Failure[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas (ETS), guías de

práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron dos ECAs, una GPC, una ETS y dos políticas de cobertura.

En el año 2014 Mc Murray y colaboradores¹³ publicaron un ECA doble ciego (estudio PARADIGM-HF) para evaluar la eficacia y seguridad de SV comparado con enalapril en IC. Se incluyeron 8442 pacientes (promedio de edad= 63,8 años) con diagnóstico de IC clase funcional NYHA II-IV con una fracción de eyección menor a 35%. La mayoría de los pacientes tuvieron clase funcional NYHA II-III (>94%). Otros criterios de selección fueron que los pacientes tuvieran niveles plasmáticos ≥ 150 pg/ml de BNP o ≥ 600 pg/ml de NT-BNP o en caso de haber estado hospitalizados en los últimos 12 meses tuvieran ≥ 100 pg/ml de BNP o ≥ 400 pg/ml de NT-BNP. Después de un periodo de prueba de tolerancia donde el 19,7% de los pacientes discontinuó el tratamiento por eventos adversos a alguno de los fármacos, se aleatorizaron a los pacientes a recibir SV 200mg dos veces por día (N=4187; edad promedio=63,8 años) o enalapril 10 mg dos veces por día (N=4212; edad promedio=63,8 años). El desenlace principal fue una medida combinada de muerte por causas cardiovasculares y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Este estudio fue detenido a los 27 meses de seguimiento debido a que los beneficios de SV eran marcadamente superiores que los de enalapril (esta decisión fue basada en una pre-especificación en el protocolo del estudio). Al momento de la finalización del estudio, 914 (21,8%) pacientes que recibieron SV presentaron el desenlace principal del estudio comparado con 1117 (26,5%) en el grupo que recibió enalapril (HR=0,80; IC 95%: 0,73 – 0,87). En el grupo que recibió SV, 711 (17,0%) pacientes murieron por todas las causas comparado con 835 (19,5%) pacientes en el grupo que recibió enalapril (HR=0,84; IC 95%: 0,76 – 0,93). De estos pacientes, 558 (13,3%) y 693 (16,5%) murieron de causas cardiovasculares en los respectivos grupos (HR=0,80; IC 95%: 0,71 – 0,89). Con respecto a la hospitalización, 537 pacientes (12,8%) se hospitalizaron en el grupo que recibió SV mientras que 835 pacientes (15,6%) se hospitalizaron del grupo que recibió enalapril (HR=0,79; IC 95%: 0,71 -0,89). Con respecto a los eventos adversos, el grupo que recibió SV comparado con enalapril mostró mayor frecuencia de hipotensión sintomática (14% versus 9,2%) e hipotensión sintomática con presión sistólica menor de 90 mmHg (2,7% versus 1,4%). A su vez, mostró menos proporción de pacientes con creatinina elevada (3,3% versus 4,5%), potasio elevado (4,3% versus 5,6%) y tos (11,3% versus 14,3%) comparado con el grupo que recibió enalapril.

En el año 2012 Salomon y colaboradores¹⁴ publicaron un ECA fase II con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de SV comparado con valsartán (Estudio PARAMOUNT). Se incluyeron 149 pacientes (edad promedio= 62 años) con clase funcional NYHA II-III y fracción de eyección mayor de 45%. Se aleatorizó a los pacientes a recibir SV (200mg dos veces al día) o valsartán (160mg dos veces al día). El desenlace evaluado fue la variación del nivel plasmático de NT-BNP. A las 12 semanas se evidenció una mayor diferencia de NT-proBNP en el grupo que recibió SV comparado con el grupo que recibió valsartán (diferencia=178 pg/ml vs diferencia=27 pg/ml respectivamente).

La Sociedad Canadiense de Insuficiencia Cardíaca (del inglés, *Canadian Cardiovascular Society of Heart Failure*) publicó en el año 2015¹⁵ una GPC para el manejo de IC. En este documento se indica que pacientes con IC leve a moderada, con una FE<40%, niveles elevados de NT-proBNP u hospitalización en los últimos 12 meses, potasio sérico <5,2 mmol/L, tasa de filtrado glomerular ≥ 30 ml/min y con terapia de base de acuerdo a las recomendaciones estándar, deben ser tratados con SV con estricta vigilancia de niveles séricos de potasio y creatinina. Esta recomendación es catalogada como condicional (debido a que la droga no está aprobada para su uso clínico en Canadá y el precio se desconoce) y de alta calidad (debido a que en un ECA grande ha demostrado beneficio en reducción de mortalidad, re-hospitalizaciones y síntomas). Es importante recalcar que los criterios de inclusión del estudio PARADIGM-HF con respecto al valor de la fracción de eyección fue cambiado en una enmienda del protocolo a pacientes <35%, el valor original fue de 40%.

Las actualizaciones de la guía de la Fundación del Colegio Americano de Cardiología y La Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA, su sigla del inglés *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, su sigla del inglés *European Society of Cardiology*) son previas a la publicación del estudio PARADIGM-HF por lo que no mencionan al SV.

El Foro de Evaluación de Tecnologías de California (del inglés, *The California Technology Assessment Forum*)¹⁶ publicó en el año 2015 una ETS para evaluar SV en IC. En este documento se refiere que existe moderada certeza que SV aporta un incremento neto sustancial de beneficio clínico comparado con la terapia estándar con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en pacientes con IC clase funcional II-IV y con fracción de eyección reducida. Esta certeza moderada se basa en que, a pesar que el estudio PARADIGM-HF (presentado previamente) fue un estudio de alta calidad donde SV mostró importantes beneficios, algunas incertidumbres acerca de los resultados permanecen latentes como la contribución relativa en los resultados de valsartán versus sacubritil, efectividad en estudios de la vida real y potencial daño en ciertos subgrupos de pacientes.

Dos financiadores privados de Estados Unidos^{17,18} incluyen a SV dentro de su cobertura en pacientes con IC clase funcional NYHA II-IV, fracción de eyección $\leq 40\%$, que tengan un manejo de acuerdo a la guía de la Fundación del Colegio Americano de Cardiología y La Asociación Americana del Corazón del 2013. El laboratorio fabricante de SV (Novartis Pharmaceuticals Corporation) estableció un acuerdo de cobertura con dos aseguradoras privadas de Estados Unidos para un pago por desempeño. Esta información se basa en notificaciones de prensa y todavía no existe un documento técnico oficial de ninguna de las aseguradoras ni del laboratorio.¹⁹

Actualmente el costo de SV en Argentina es de ARS 2.592,45 (pesos argentinos, febrero 2016) por un blíster de 60 tabletas de 200 mg, siendo la dosis recomendada 200 mg dos veces por día. Esto constituye un costo anual de ARS 31.109,40, equivalentes a aproximadamente USD 2.102 (dólares estadounidenses, febrero 2016).^{20,21} Según fuentes de Estados Unidos, se ha reportado el costo del tratamiento anual de SV (1 tableta de 200 mg dos veces al día) en USD 4.560 (dólares estadounidenses).¹⁶ En Canadá el costo del tratamiento anual con SV sería 30 veces superior al de enalapril.²²

BIBLIOGRAFÍA

1. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. *How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology*. 2007.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-1852.
3. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama*. 2003;289(2):194-202.
4. Consenso de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. Argentina: Sociedad Argentina de Cardiología; 2009: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/04/Consenso-de-Consenso-de-Diagnostico-y-Tratamiento-de-la-Insuficiencia-Cardiaca-Cronica.pdf>. Accessed Febrero 2016.
5. Anguita Sanchez M, Ojeda Pineda S. [Diagnosis and therapy for diastolic heart failure]. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(6):570-575.
6. Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardíaca. *Revista Española de Cardiología*. 2006;6(Supl.F):15-26.
7. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *The New England journal of medicine*. 2003;348(20):2007-2018.
8. Sabe MA, Jacob MS, Taylor DO. A new class of drugs for systolic heart failure: The PARADIGM-HF study. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(10):693-701.
9. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2012;21(5):365-371.
10. Disposición 9783: Entresto. Argentina: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT) 2016: http://www.anmat.gob.ar/boletin_anmat/Noviembre_2015/Dispo_9783-15.pdf. Accessed Febrero 2016.
11. Sacubitril / valsartan (Entresto). Europe: European Medicines Agency; 2015: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/09/news_detail_002401.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Accessed Febrero 2016.
12. Entresto Approval History. United States of America: Food and Drug Administration; 2015: <http://www.drugs.com/history/entresto.html>. Accessed Febrero 2016.
13. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2014;371(11):993-1004.
14. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-1395.
15. Moe GW, Ezekowitz JA, O'Meara E, et al. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: anemia, biomarkers, and recent therapeutic trial implications. *Can J Cardiol*. 2015;31(1):3-16.
16. CardioMEMSTM HF System (St. Jude Medical, Inc.) and Sacubitril/Valsartan (EntrestoTM, Novartis AG) for Management of Congestive Heart Failure: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks. California: California Technology Assessment Forum; 2015: http://ctaf.org/sites/default/files/assessments/CHF_Final_Report_120115.pdf. Accessed Febrero del 2016.
17. Blue Cross and Blue Shield of Vermont and The Vermont Health Plan Prior Approval Guidelines. Entresto (Valsartan/Sacubitril). Vermont, United States of America: Blue Cross Blue Shields Vermont; 2016: <http://www.bcbsvt.com/wps/wcm/connect/1abe0a24-3d87-4d42-a532-84dfda58204f/2015-entresto-pa-guidelines-rev11.15.pdf?MOD=AJPERES>. Accessed Febrero 2016.
18. Entresto (sacubitril/valsartan). Mississippi, United States of America: Blue Cross Blue Shields Mississippi; 2016: <https://www.bcbsms.com/index.php?q=medical-policy-search-page.html&action=viewPolicy&path=%2Fpolicy%2Femed%2FEntresto.html&source=emed>. Accessed Febrero 2016.
19. Cigna, Aetna Announce 'Pay-for-Performance' Contracts for Sacubitril/Valsartan (Entresto). United States of America: Medscape; 2016: <http://www.medscape.com/viewarticle/858880>. Accessed febrero 2016.
20. Precios de Medicamentos. Argentina: Grupo Alfabeta; 2016: http://www.alfabeta.net/mf/lista_productos_detalle.jsp?id=19924428943_49. Accessed Febrero 2016.

21. Kairos: Precio Sacubitrilo + Valsartán (Entresto). Argentina: Kairos; 2016: <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-entresto-25522>. Accessed Febrero 2016.
22. ~~BC PharmaCare Drug Information: Sacubitril-Valsartan. Canada: British Columbia, Ministry of Health; 2016: <http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/health-drug-coverage/pharmacare/sacubitril-valsartan-3432-info.pdf>. Accessed Febrero 2016.~~