

Note AIFA; modulazioni e alterazioni in chiave (clinico economica)

Donatella Sghedoni
Servizi sanitari di base
ASL Milano

La versione integrale delle note AIFA 2006-2007 è consultabile sul sito dell'Agenzia italiana del farmaco.

La prima novità delle note per l'uso appropriato dei farmaci (vedi il riquadro 1), entrate in vigore il 25 gennaio, comincia dalla struttura e dal processo che ha portato alla loro revisione. Questa volta, infatti, essa è stata svolta dalla Commissione tecnico scientifica dell'AIFA con il supporto di un sottogruppo di lavoro costituito da rappresentanti della medicina generale (FIMMG, SIMG, SNAMI), dei medici ospedalieri, delle Regioni e degli operatori del settore (tra cui Farindustria e rappresentanti delle industrie che producono farmaci generici).

Tale metodo, e i principali punti controversi per le singole note, erano stati esplicitati sul numero 5-6 del 2005 del *Bollettino di informazione sui farmaci* (BIF), inviato come sempre a tutti i medici italiani e comunque anch'esso reperibile sul sito AIFA.

Per ogni nota è stato seguito un nuovo schema: come in passato, è rimasto evidenziato in riquadro il cosiddetto «executive summary» (la parte più strettamente regolatoria), seguita dal «background» (inquadramento generale), dalle «evidenze disponibili» e dalle «particolari avvertenze» (osserva-

zioni sui principali rischi e limiti d'uso). Infine, come in passato, c'è una bibliografia e, per la prima volta, ci sono la data dell'attuale aggiornamento (novembre 2006 per tutte) e la data del prossimo aggiornamento previsto, che è per la maggior parte dei farmaci il novembre 2007, ma è anticipata al giugno prossimo per i più discussi (antidolorifici, gastroprotettori, ipolipemizzanti, FANS e coxib, alendronati). C'è da sperare che il rispetto delle scadenze caratterizzi, in controtendenza alle abitudini nazionali, il lavoro dell'AIFA.

E' stato esplicitato che, in ogni caso, il contenuto delle note AIFA non può contraddire le schede tecniche dei farmaci e che non ha valore retroattivo: esclude, cioè, i trattamenti iniziati precedentemente fino al successivo controllo da parte del medico o della struttura specialistica, deroga che finora era prevista solo per la richiesta del piano terapeutico per certi colliri anti glaucoma.

La ticlopidina diventa di prescrizione libera e si sottolinea che una metanalisi sull'utilizzo dopo inserimento di stent non indica significative differenze di efficacia fra questo farmaco e il clopidogrel, la cui prescrizione a lungo termine (6 mesi prorogabili a 12) a carico del SSN è limitata ai pazienti con controindicazioni ad ASA o ticlopidina, affetti da ictus ischemico o da sindromi coronariche acute senza innalzamento del tratto ST e vincolata alla redazione di piano terapeutico (PT). Il clopidogrel è ammesso nelle applicazioni di stent medicati e non, solo per 6 mesi (vedi il riquadro 1).

Il federalismo fa capolino con l'inserimento in molte note delle particolari disposizioni delle Regioni e delle Province autonome (vedi la nuova nota 3 sul tramadolo), che potrebbero rafforzare differenze fra pazienti con uguali indicazioni, ma residenti in regioni diverse anche per farmaci importanti, come sono appunto quelli per il dolore.

La Regione Lombardia, per esempio, il 24 gennaio ha emanato una circolare che, oltre

QUANTO DEVE DURARE L'ANTI AGGREGAZIONE CON GLI STENT

BOX 1

Studi recenti hanno per altro suggerito la necessità della doppia terapia antiaggregante (ASA + clopidogrel) con il secondo farmaco assunto per un lungo periodo e nei pazienti a maggior rischio trombotico (diabetici) anche per sempre (Angiolillo 2007, Grines 2007). Uno studio osservazionale (Eisenstein 2007) ha valutato l'incidenza di eventi ischemici mortali e non in pazienti trattati con stent medicato (DES) o stent convenzionale (BMS) e seguiti per 12-24 mesi. E' stato correlato la durata dell'impiego di clopidogrel con l'incidenza a lungo termine degli eventi: nei pazienti con stent medicati il farmaco determina una riduzione di morte e IMA a 12 mesi se assunto regolarmente nei primi 6, e a 24 mesi, se assunto nei primi 12, ma la stessa correlazione non è confermata con lo stent convenzionale. L'osservazione, che suggerisce l'opportunità di una somministrazione prolungata del tienopiridinico, va verificata con uno studio prospettico randomizzato.

- | | | | |
|--|--|---|--|
| 1 gastroprotettori-mi-soprostolo + diclo-fenac | 15 albumina umana | etidronico, acido clodronico | sfunzione erettile: alprostadil, silde-nafil, vardenafil, ta-dalafil |
| 2 acidi biliari | 28 medrossiprogeste-rone, megestrolo | 48 farmaci antiulcera: antiH2 e inibitori di pompa | 76 sali di ferro |
| 3 farmaci terapia do-lore: tramadolo | 30 e 30bis fattori di crescita dei leuco-citi: filgrastim, leno-gastrim e molgra-mostim, pegfilgra-stim (in vigore fino a pubblicazione PT AIFA) | 51 analoghi RH: buse-relina, goserelina, leuprorelina, tripto-relina | 78 colliri antiglaucoma |
| 4 gabapentin, prega-balin, duloxetina | 31 sedativi della tosse: diidrocodeina, dii-drocodeina + ac. benzoico, levodro-propizina | 55 antibiotici iniettabili per uso territoriale | 79 bifosfonati e teripa-ratide e ormone pa-ratiroideo (vedi an-che PT) |
| 5 enzimi pancreatici | 32 e 32bis interferoni e lamivudina (in vigo-re fino a pubblica-zione PT AIFA) | 56 antibiotici per conti-nuità ospedale-ter-ritorio | 82 antileucotrienici: montelukast, zafir-lukast |
| 8 levocarnitina | 36 ormoni androgeni: testosterone e mel-titestosterone | 57 antiemetici (antago-nisti dei recettori serotoninergici) | 83 lacrime artificiali |
| 9 e 9bis ticlopidina e clopidogrel (abolite e sostituite per il clopidogrel da neces-sità di piano te-rapeutico con indi-cazioni specifiche) | 39 ormone della cre-scita (somatotropi-na) | 59 lassativi osmotici: lattitolo e lattulosio | 84 farmaci attivi sui vi-rus erpetici: aciclo-vir, brivudin, famci-clovir, valaciclovir |
| 10 acido folico, ciano-cobalamina, idros-sicobalamina | 40 analoghi della so-matostatina: lanreo-tide, octreotide | 65 farmaci per la sclero-si multipla: glati-ramer acetato e in-terferoni | 85 farmaci per Alzhei-mer (inibitori dell'a-cetilcolinesterasi): donepezil, galanta-mina e rivastigmina |
| 11 acido folinico e suoi analoghi | 41 calcitonina | 32 FANS non selettivi e COXIB (vedi elenco) | 87 antispastici urinari: ossibutinina |
| 12 eritropietina e nuo-ve preparazioni (in vigore fino a pubbli-cazione PT AIFA) | 42 bifosfonati: acido | 74 farmaci per l'inferti-lità femminile e ma-schile | 88 cortisonici per uso topico |
| 13 ipolipemizzanti: fi-brati, statine e ome-ga 3 (senza più ne-cessità di PT per alti dosi) | | 75 farmaci per la di- | 89 antistaminici |

nuova, modificata

ad aggiornare i centri specialistici autorizza-ti a redigere piani terapeutici, ne allega uno già definito per parte della nota 79 su teripa-ratide e ormone paratoroideo e specifica che potrà essere redatto solo da specialisti in reu-matologia o che operano in centri per la cura del metabolismo osseo e dotati degli appa-recchi per la misurazione della massa ossea previsti dalla nota, che si chiede alle ASL di censire. I piani hanno durata massima di un anno, salvo diverse indicazioni delle note. La politica di passaggio da nota a piano te-rapeutico predefinito è preannunciata per altre classi di farmaci a prescrizione specia-listica, le cui note (la 12 per eritropoietina e nuove preparazioni; le 30 e 30 bis per i fatto-ri di crescita dei leucociti; le 32 e 32 bis per interferoni e lamivudina) rimangono in vi-gore fino a quando non sarà pubblicato il PT

con un provvedimento specifico. Vista la ri-badita attribuzione di responsabilità agli specialisti nella prescrizione, sarebbe bene che le ASL e le aziende ospedaliere verifi-cassero l'adesione al provvedimento AIFA delle categorie di specialisti più coinvolti.

Lente d'ingrandimento

Tra le molte novità (vedi il riquadro 2) sono da segnalare:

- la nuova nota 3 per il tramadolo ne autorizza la prescrizione per il dolore lieve e moderato in corso di patologia neoplastica o degenerativa;
- la nuova nota 4 per gabapentin, pregabalin e duloxetina per il dolore neuropatico grave e persistente per la prima volta riguarda una sola indicazione lasciando le altre autorizza-te in fascia A (vedi il riquadro 3); ►►

New AIFA notes

Occhio Clinico 2007; 3: 28

Key words

Prescription; Evidence-based medicine

Summary

The Ministry of Health has distributed the new notes defining the usage of certain drugs according to evidence-based medicine. The first new developments in the notes regard their structure and the process that led to them being revised. This time, the revision was carried out by the Technical Scientific Commission of AIFA (Italian Drug Agency); it was assisted by a sub-group consisting of representatives for general medicine, hospital doctors, the Regions and other operators in the sector. A new layout was followed for each note: as previously, the so-called executive summary (the more strictly regulatory part) is still highlighted in a boxed area; this is followed by the «background», by «available evidence» and by «specific cautions» (observations on main risks and limitations of use). General practitioners are divided as to the assessment of these notes and of the compilation process. In particular, they have asked themselves how applicable they are, and what clinical consequences they will have for patients.

Bibliografia

Angiolillo DJ et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the optimizing antiplatelet therapy in diabetes mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007; 115: 708.

Eisenstein EL et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159

Grines C et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A science advisory from the American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813.

- la nota 10 per l'acido folico rimborsa il dosaggio di 400 mcg senza limitazioni alle donne in età fertile che pianificano una gravidanza, per la profilassi primaria dei difetti dello sviluppo del tubo neurale;
- la nota 13 per gli ipolipemizzanti toglie il piano terapeutico per gli alti dosaggi di statine. Si sottolinea la necessità di basarsi non sui valori di colesterolo, ma sul calcolo globale del rischio cardiovascolare (carte su www.cuore.iss.it). Per pazienti oltre i 70 anni la decisione clinica spetta al medico; in ogni caso, la terapia farmacologica deve essere preceduta da almeno tre mesi di «dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le cause di dislipidemia familiare o dovute ad altre patologie. Le correzioni delle abitudini alimentari, l'aumento dell'attività fisica, insieme con la sospensione del fumo, devono essere significativi, permanenti e mantenuti anche quando viene iniziata la terapia farmacologica». Va detto che tre mesi sono un periodo che in letteratura non è considerato sufficiente per fornire risultati misurabili e che la modifica degli stili di

vita potrebbe rimanere lettera morta se il Sistema sanitario non considererà la sua promozione una priorità. L'investimento per l'informazione al pubblico e per la formazione dei medici a un counselling efficace dovrebbe essere almeno una frazione delle cifre enormi che l'industria investe nell'informazione sulle statine;

- la nota 48 sugli inibitori di pompa distingue chiaramente fra la durata del trattamento di 4-6 settimane e la durata prolungata, da rivalutare dopo un anno, adottabile nelle forme di reflusso gastroesofageo recidivante. L'endoscopia non è condizione necessaria alla diagnosi di reflusso, ma è raccomandata nelle forme gravi o recidivanti dopo i 45 anni. Inoltre, è stabilito che gli inibitori di pompa sono i farmaci più efficaci nel reflusso, specie se c'è esofagite, e che, nella maggior parte dei casi, sono sufficienti trattamenti con somministrazioni discontinue o a dosi ridotte;
 - la nota 66 equipara FANS non selettivi e coxib, con la conclusione temporanea che i coxib debbano prudenzialmente essere riservati ai pazienti ad alto rischio di effetti avversi gastrointestinali e non a rischio cardiovascolare elevato;
 - la nota 75 aggiunge all'alprostadil: sildenafil, vardenafil e tadalafil, sempre limitatamente alla disfunzione erettile da lesioni permanenti del midollo spinale;
 - la nota 78 per i colliri antiglaucoma conferma la necessità di PT, ma compilati da specialisti individuati dalle Regioni (a breve), invece che di strutture specialistiche delle Aziende sanitarie, come in precedenza;
 - la nota 79 per i bifosfonati aggiunge alcuni principi attivi e ricomprende anche la 79 bis per la teriparatide e l'ormone paratiroideo (solo con PT). Condiziona l'utilizzo della terapia, le cui indicazioni vengono comunque estese, a un precedente counselling sullo stile di vita e a eventuale integrazione con sali di calcio e vitamina D3 e, per la prevenzione primaria, a particolari valori di T-score, misurato con DXA o ultrasuoni in strutture pubbliche o accreditate;
 - permane la vecchia nota 58 per la prescrizione dell'ossigeno liquido e gassoso.
- Ulteriori chiarimenti da parte dell'AIFA e delle Regioni, specie se tra loro coerenti, potrebbero essere d'aiuto nella prescrizione. ■

L'AIFA RISPONDE (7 febbraio 2006)

BOX 3

In risposta al quesito presentato dalla FIMMG Nazionale sulla nota 4, l'Agenzia Italiana del Farmaco precisa quanto segue: si autorizza l'impiego dei farmaci in nota solo in condizioni in cui il dolore neuropatico, per una diagnosi certa, sia correlato a specifiche condizioni:

- herpes zoster, malattia neoplastica: **gabapentin, pregabalin**;
 - diabete: **duloxetina, gabapentin, pregabalin**;
- Il gabapentin e il pregabalin non sono rimborsati per indicazioni meno selettive quali il dolore neuropatico periferico in generale.

Per le restanti indicazioni autorizzate la fascia di rimborsabilità non cambia:

- **gabapentin**: epilessia, fascia A;
- **pregabalin**: epilessia, fascia A; disturbo d'ansia (indicazione recepita dall'EMA, ma attualmente non dal sistema di rimborso italiano), fascia C;
- **duloxetina**: depressione maggiore, fascia A

Antonio Addis
Ufficio Informazione
e Comunicazione AIFA

Una selezione di commenti di colleghi alle note AIFA tratti dalla lista di discussione MIR (Medici in rete) è pubblicata su questo numero alle pagine 31 e 32.

Queste note sono da sballo

Ecco una parte del fitto scambio di messaggi tra i Medici in rete (MIR), sulle di nuove disposizioni prescrittive dell'AIFA.

Vai con la 13!

■ **Paolo Bòzzolo**
Carugate (Mi)

La scomparsa dell'obbligo del piano terapeutico per dosaggi alti di atorvastatina e rosuvastatina e per l'associazione simvastatina-ezetimibe, da un lato potrebbe semplificare la vita ai medici di medicina generale, ma, dall'altro, potrebbe innescare un profluvio di suggerimenti di prescrizione dell'associazione statina-inibitore dell'assorbimento, da parte degli specialisti. Nel corso degli ultimi 12 mesi, in regime di piano terapeutico, non ne ho avuto mai richieste: vedremo, nel corso del tempo, cosa cambierà.

■ **Beppe Belleri**
Flero (BS)

Io ho apprezzato la novità avendo dovuto fare i salti mortali per ottenere il PT per prescrivere simvastatina-ezetimibe a una donna che viaggiava regolarmente sui 300 di colesterolo totale nonostante i dosaggi massimi di statina.

Si nota di più la 4 senza indicazione o l'indicazione senza nota?

■ **Beppe Belleri**

Il foglietto illustrativo del pregabalin recita: «Dolore neuropatico periferico: viene utilizzato per trattare il dolore cronico causato da un danno del sistema nervoso. Diverse malattie possono causare dolore neuro-

patico periferico, come il diabete o l'herpes zoster. Le sensazioni di dolore possono essere descritte come calore, bruciore, pulsazioni, dolori folgoranti, dolori lancinanti, dolori acuti, crampiformi, pungenti, formicolio, intorpidimento. Il dolore neuropatico periferico può anche essere associato ad alterazioni dell'umore, disturbi del sonno e fatica e può avere un impatto sull'attività fisica e sociale e sull'intera qualità della vita. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di pregabalin in pazienti al di sotto dei 18 anni con dolore neuropatico o periferico. Epilessia: viene utilizzato per trattare alcune forme di epilessia negli adulti (attacchi epilettici parziali con o senza generalizzazione secondaria)». Quindi, se non capisco male, l'uso psichiatrico è fuori scheda e non è prescrivibile a carico del SSN e quindi gli ansiosi dovranno mettere mano al portafoglio. Chi avvisa gli psichiatri?

■ **Claudio Pasciutti**
Arona (No)

In coda alle particolari avvertenze, la nota 4 spiega che per le indicazioni quali l'epilessia il pregabalin non è assoggettato a nota limitativa. Quindi, per fare qualche esempio, nevrite posterpetica: sì con nota; sciatalgia: ricetta bianca; epilessia: ricetta rossa senza nota. Non sarà surreale (come dicono molti), ma lineare neppure. A proposito di piani terapeutici, purtroppo restano quelli per i colliri anti glaucoma.

Ci vorrà un altro armadio per contenerli tutti.

■ **Paolo Bòzzolo**

Diciamo che sono saltati almeno due usi frequenti del gabapentin: ne-

vriti da compressione (tipo sciatica) e terapia di supporto (al pari di altri antiepilettici) nel trattamento della depressione (che peraltro non è indicata in scheda tecnica). Per il fratellino pregabalin, l'uso in psichiatria è appena iniziato, ma sono sicuro che, visto il costo e il colosso che ci sta dietro, nel giro di poco decollerà.

■ **Adriana Loglio**
Brescia

Lo psichiatra del CPS della mia zona ha prescritto su ricettario rosso il pregabalin a una paziente psicotica. Quando l'ho contattato per avvisarlo che non avrei potuto continuare a prescrivere a spese del SSN, si è rivelato molto sorpreso. L'informatore gli aveva detto che il farmaco era prescrivibile e non sapeva che in scheda tecnica non fosse prevista questa indicazione. Tuttavia è una svista da poco, se pensate che, proprio ieri, un urologo ha dimesso una donna con calcolosi pre vescicale prescrivendole, su ricettario rosso, oltre all'antibiotico, il tamsulosin!

■ **Roberto Ferigolli**
Cona (Ve)

Penso che qualche grattacapo la nota 4 ce lo darà: mentre sul sito della ditta produttrice la scheda tecnica del pregabalin è aggiornata al 2005 e non riporta l'indicazione per il disturbo d'ansia generalizzato, il bugiardo che ho sottomano, diversamente da quello citato da Beppe Belleri, la riporta. In calce c'è la dicitura: questo foglio è stato approvato l'ultima volta il 4 aprile del 2006.

■ **Casulini Massimo**
Vicolungo (No)

Nel testo ufficiale della nota ►►

4, sotto la voce «particolari avvertenze» c'è scritto: «L'impiego di questi farmaci per le restanti indicazioni autorizzate (trattamento della depressione per la duloxetina e dell'epilessia per gabapentin e pregabalin) non è assoggettato a nota limitativa».

Quindi, praticamente, tanto valeva limitarsi a ribadire nella prefazione alle note che la rimborsabilità di tali farmaci è prevista solo per le indicazioni presenti in scheda tecnica.

■ **Bruno Dell'Aquila**

Roma

Io invece interpreto che la nota va messa sulla ricetta anche se la duloxetina viene usata per la depressione e il gabapentin per l'epilessia, sia per semplicità d'uso dei software gestionali che diventerebbero ingestibili sia per evitare ulteriore confusione con i farmacisti che già sono sufficientemente difficili da trattare.

■ **Venuti Marco**

Udine

Vorrei far notare che prescrivere la duloxetina con nota 4 in un paziente depresso può comportare seri rischi in caso di controlli da parte della guardia di finanza (ormai all'opera in varie Regioni). Infatti, apponendo la nota 4 in pratica si certifica che il paziente è affetto da neuropatia diabetica documentata dal quadro clinico e strumentale: e questa è una condizione di facile controllo anche solo incrociando i dati delle prescrizioni/essenze del paziente.

■ **Renato Rossi**

Verona

Anzi, l'interpretazione potrebbe essere diametralmente opposta: la nota 4 prevede la rimborsabilità della duloxetina per tutte le forme di depressione, mentre per il dolore neuropatico la rimborsabilità è prevista solo per la neuropatia diabetica. In altre parole se io scrivo nota 4, vuol dire

che certifico che il paziente ha o una depressione o una neuropatia diabetica. Se invece uno ha un dolore neuropatico da neuropatia post-erpetica devo prescrivere la duloxetina su ricetta privata. Poi c'è il problema del farmacista che se non vede scritta la nota farà di sicuro storie.

Certo se si voleva fare le cose semplici bastava scrivere: «Gabapentin e pregabalin rimborsabili solo per epilessia e dolore neuropatico da neoplasia o da nevralgia post-erpetica o da neuropatia diabetica. Duloxetina rimborsabile solo per depressione e dolore neuropatico da neuropatia diabetica».

Certo, era troppo sintetico e facile: le note hanno la capacità di complicare le cose semplici, non è mica da tutti: per esempio, come vi comportate con l'aciclovir prescritto per la profilassi delle infezioni da herpes in un immunodepresso: ci scrivete o no la nota 84?

■ **Vincenzo Antinucci**

Roma

A me, invece, sembra che il testo esplicativo riguardo alla nota 4 (background, evidenze disponibili, particolari avvertenze) non faccia una grinza. Vogliamo cercare di restare medici e leggere le note AIFA come un qualsiasi lavoro scientifico? Prenderò una valanga di critiche, ma sto lottando disperatamente per restare medico e non essere risucchiato dal burocrata.

■ **Alberto Piselli**

Bra (Cn)

Oggi è arrivato un chiarimento dal Servizio farmaceutico della mia ASL (Cn 18): «Si conferma che solo la patologia "neuropatia" è assoggettata alla limitazione della nota (neuropatia post-erpetica e quella associata a malattia neoplastica per gabapentin e pregabalin, neuropatia diabetica per duloxetina, gabapentin e pregabalin). Mi sembra che ciò chiarisca bene la questione.

Dodecafonia ministeriale

■ **Salvatore Romano**

Rapallo (Ge)

Le note 9 e 9bis sono state abolite e anzi, ora che ticlopidina costa quasi quanto l'aspirina, se ne caldeggia l'uso: che le note presentano come scientifiche motivazioni solo economiche? La farmaco-economia è legittima, ma non dovrebbe intralciare la competenza diagnostico terapeutica esercitata in scienza e coscienza, per di più con il tacito assenso dei nostri sindacati.

La stessa cosa era successa per gli inibitori di pompa, che prima non si potevano prescrivere nella gastroprotezione da FANS. Intanto noi dovevamo vedercela quotidianamente con le lettere di dimissione che prescrivevano sistematicamente inibitori di pompa (quanto erano ignoranti, allora, costoro, a non dare il misoprostolo!). Oggi, finalmente, anche la nota 1 ammette che gli inibitori di pompa proteggono più del misoprostolo, ma ci sono voluti lo studio Astronaut, 10 anni di pazienza da parte nostra e chissà quanti malati con ematemesi!

Non esiste più la nota 58, ma l'uso dell'ossigeno liquido è concesso dall'ASL su richiesta dallo pneumologo di riferimento della ASL stessa.

■ **Paolo Bòzolo**

Non è esattamente così: con comunicazione 8817 del 25 gennaio 2007, l'AIFA ha confermato che la nota 58, relativa all'ossigeno liquido e gassoso, è tuttora vigente e che, in particolare, l'ossigeno liquido è a carico del SSN limitatamente all'insufficienza respiratoria cronica in ossigeno terapia a lungo termine.

Si sottolinea che l'ossigeno sia liquido sia gassoso rientra nel prontuario della distribuzione diretta (PTH), potendo essere erogati direttamente ai pazienti in dimissione al fine di garantire la continuità dell'assistenza ospedale-territorio. ■