

Data: 02/06/2017

RT – 32/2017

Solicitante: SECRETARIA DO JUÍZO DA 2ª VARA CIVEL COMARCA DE
UBERLÂNDIA –MG. ESCRIVÃ : Bela. Marília Caixeta Peres Oliveira
Número do processo: 5011987-46.2017.8.13.0702

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Ré: UNIMED Uberlândia

TEMA: Anti-angiogênico Lucentis® na retinopatia diabética proliferativa com edema macular

Sumário

1. Demanda	2
2. Contexto	4
3. Pergunta estruturada	5
4. Descrição do medicamento solicitado	5
5. Descrição do medicamento comparado (bevacizumabe- Avastin®)	6
6. Revisão da literatura	8
7. Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC)	100
8. Preço do medicamento.....	12
9. Disponibilidade na ANS	122
10. Recomendação	145
11. Referências	155

1. Demanda

Autos:

I - DOS FATOS

“Denota-se do Procedimento Administrativo MPMG: 0702.17.001905-4 que a paciente [...] padece de retinopatia diabética proliferativa em ambos os olhos sendo que no Olho Direito foi realizada cirurgia vitreoretiniana com aplicação do medicamento Lucentis e no Olho Esquerdo foi indicada a realização de fotocoagulação a laser também com aplicação do medicamento Lucentis.

Entretanto, o procedimento foi negado em virtude de suposta não previsão no Rol da ANS. Nota-se, no entanto, que a Resolução Normativa utilizada pelo plano de saúde para se justificar encontra-se revogada.

É possível de depreender do relatório médico o seguinte: 1) a paciente corre o risco de cegueira irreversível no olho esquerdo 2) o tratamento indicado é a aplicação do medicamento Lucentis, conforme relata o médico conveniado ao plano.

Reitera-se a abusividade, bem como, a urgência da situação, pois a negativa apresentada pelo plano não encontra respaldo fático nem jurídico. Ainda, as Diretrizes de Utilização da ANS, conforme RN 395/2016, prescreve:

74. TRATAMENTO OCULAR QUIMIOTERÁPICO COM ANTIANGIOGÊNICO

1. Cobertura obrigatória para pacientes com diagnóstico de degeneração macular relacionada a idade (DMRI) quando o olho tratado no início do tratamento preencher todos os critérios do Grupo I e nenhum dos critérios do Grupo II. Após o início do tratamento a cobertura não será mais obrigatória caso o olho tratado apresente um dos critérios do Grupo III:

Grupo I a. melhor acuidade visual corrigida entre 20/20 e 20/400; b. ausência de dano estrutural permanente da fóvea central; c. tamanho das lesões inferior ou igual a 04 áreas de disco na maior dimensão linear; d. crescimento de novos vasos sanguíneos, constatado por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína e piora da acuidade visual.”

Uberlândia, 04 de Abril de 2017.

DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins, que a paciente [REDACTED]

é portadora de retinopatia diabética proliferativa em ambos os olhos, com edema de mácula difuso comprometendo a área central de ambos os olhos e descolamento tracional da retina em olho direito. Paciente apresenta concomitante ao quadro, catarata à direita. Deverá ser submetida à cirurgia vítreoretiniana no olho direito (faco-vitrectomia, com C3F8, como tamponante intra-ocular), que deverá ser precedida de injeção intra-vítrea de uma injeção intra vítrea de Lucentis no pré-operatório. A utilização do anti-VEGF no pré-operatório de cirurgia de retinopatia diabética, se faz necessário devido ao alto índice de sangramento intra e pós-operatório que é bastante minimizado com a utilização desse medicamento.

Para o olho esquerdo, foi indicado panfotocoagulação com laser de argônio, associada com três injeções intra vítrea de Lucentis, devido ao quadro de edema macular difuso, nesse olho.

Por ser verdade, firmo o presente,

CID: H 36.0

Atenciosamente,

Prof. Dr. Magno Ferreira

Prof. Dr. Magno Ferreira
Oftalmologista
CRM 19338

2. Contexto

A retinopatia diabética é a consequência na retina do derrame microvascular diabético progressivo crônico e oclusão. Todos os pacientes com diabetes mellitus vão apresentar algum grau de retinopatia diabética. Há dois tipos: não proliferativa e proliferativa. A retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) é o estágio inicial da doença, sendo menos grave. Pode ocorrer derrame de líquido dos vasos sanguíneos do olho para a retina, causando visão turva. A retinopatia diabética proliferativa (RDP) é a forma mais avançada da doença. Novos vasos sanguíneos começam a surgir no olho (neovascularização). Esses vasos são frágeis e pode ocorrer hemorragia. Por sua vez, a hemorragia pode causar perda da visão e cicatrização na retina. ¹ Paciente com retinopatia diabética pode apresentar perda aguda da visão decorrente de hemorragia vítrea relacionada com a retinopatia diabética proliferativa ou perda gradual da visão decorrente do surgimento de edema macular diabético.¹

Epidemiologia¹

A retinopatia é rara em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1 antes da puberdade, sendo também rara em pacientes com diabetes há <7 anos. Cerca de 25% dos pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 apresentam retinopatia no diagnóstico, presumivelmente resultante de doença não diagnosticada. A prevalência observada em pacientes <30 anos por ocasião do diagnóstico foi de 17% entre os pacientes com diabetes (tipos 1 e 2) há <5 anos e de 98% entre os pacientes com diabetes há >15 anos. A prevalência relatada em pacientes >30 anos por ocasião do diagnóstico foi de 29% entre os pacientes com diabetes há <5 anos e 78% entre os pacientes com diabetes há >15 anos. A incidência de 10 anos de retinopatia, progressão da retinopatia e progressão para retinopatia proliferativa foi mais alta no grupo diagnosticado antes dos 30 anos de idade, intermediária no grupo tratado

com insulina e diagnosticado ≥ 30 anos de idade e mais baixa no grupo não tratado com insulina e diagnosticado ≥ 30 anos de idade.

3. Pergunta estruturada

Paciente: Paciente com quadro de retinopatia diabética proliferativa, **com edema macular.**

Intervenção: Aplicação intra-vítrea de anti-angiogênico - Ranibizumabe (Lucentis®)

Comparação: Aplicação intra-vítrea de anti-angiogênico - Bevacizumabe (Avastin®)

Desfecho: Melhora da acuidade visual

4. Descrição do medicamento solicitado

Bula Anvisa^a

4.1 LUCENTIS® ranibizumabe

APRESENTAÇÕES Solução para injeção a 10 mg/mL. Embalagem com 1 frasco-ampola contendo 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL de solução, uma agulha com filtro para retirada do conteúdo do frasco, uma agulha para injeção intravítrea e uma seringa para retirada do conteúdo do frasco e para injeção intravítrea. VIA INTRAVÍTREA USO ADULTO
COMPOSIÇÃO Cada frasco-ampola contém 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL de solução. Excipientes: alfa, alfa-trealose di-hidratada cloridrato de histidina monoidratado, histidina, polissorbato 20, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

^a

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10292072013&pIdAnexo=189437
1. Acesso em 13/07/2016

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? Lucentis® é administrado pelo seu oftalmologista (médico dos olhos) como uma injeção no olho sob anestésico local. Ele é usado para tratar lesão da retina (parte de trás do olho sensível a luz) causada pelo vazamento e crescimento anormal dos vasos sanguíneos em doenças como a forma úmida da degeneração macular relacionada à idade (DMRI). É utilizado também para tratar o **edema macular diabético (EMD)** e o bloqueio das veias da retina (OVR). Essas doenças podem causar a diminuição da visão.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? Lucentis® contém a substância ativa ranibizumabe, que é uma parte de um anticorpo. Anticorpos são proteínas que reconhecem e ligam-se especificamente a outras proteínas únicas do corpo. O ranibizumabe liga-se seletivamente a uma proteína chamada fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A), que está presente na retina (parte de trás do olho sensível à luz). O ranibizumabe reduz ambos, o crescimento e o vazamento de novos vasos no olho, processos anormais que contribuem para a progressão da forma úmida da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) e o desenvolvimento de edema macular (inchaço) devido à diabetes (edema macular diabético, EMD) ou oclusão de veia retinal (OVR).

5. **Descrição do medicamento comparado (bevacizumabe- Avastin®)^b**

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Câncer colorretal metastático (CCRm) Avastin®, em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma metastático do cólon ou do reto.

^b

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3667502013&pIdAnexo=1604556
Acesso em 13/07/2016

Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente Avastin®, em combinação com quimioterapia à base de platina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, não escamoso, irressecável, localmente avançado, metastático ou recorrente.

Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM)

Avastin®, em combinação com paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente recorrente ou metastático que não tenham recebido quimioterapia.

Câncer de células renais metastático e/ ou avançado (mRCC)

Avastin®, em combinação com alfainterferona 2a, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de células renais avançado e/ ou metastático.

Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário

Avastin®, em combinação com carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário avançados (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO – III B, III C e IV).

6 Revisão da literatura

Base de	Estratégia de busca	Artigos	Artigos
---------	---------------------	---------	---------

dados		encontrados	selecionados
<i>uptodate</i>	Diabetic Retinopathy	1	1
<i>British Medical Journal (BMJ, best practice)</i>	Diabetic Retinopathy	1	1
<i>Dynamed</i>	Diabetic Retinopathy	1	1
<i>PubMed</i>	("diabetic retinopathy"[MeSH Terms] OR ("diabetic"[All Fields] AND "retinopathy"[All Fields]) OR "diabetic retinopathy"[All Fields]) AND (("vascular endothelial growth factor a"[MeSH Terms] OR "vascular endothelial growth factor a"[All Fields] OR "vegf"[All Fields]) AND ("antagonists and inhibitors"[Subheading] OR ("antagonists"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "antagonists and inhibitors"[All Fields] OR "inhibitors"[All Fields])) AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	49	1
<i>National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido (NICE)</i>	Diabetic Retinopathy	1	1
<i>Conitec</i>	Anti-angiogênicos no edema macular diabético	1	1

Os principais objetivos do tratamento são melhorar os controles glicêmico e da hipertensão e assegurar que a doença que ameaça a visão seja interrompida antes da perda da visão, já que é mais fácil prevenir que reverter a perda da visão. Deve-se aconselhar os pacientes a consultar o médico para garantir o adequado controle glicêmico e da hipertensão.¹ Embora o controle da glicemia e da pressão arterial retarde a apresentação inicial e a progressão da retinopatia, é necessário tratamento oftálmico tão logo a doença que ameaça a visão esteja presente.¹ Tipicamente, isso inclui laserterapia macular, terapia intravítrea, fotocoagulação panretiniana, vitrectomia ou combinação desses métodos.²⁻⁸ O edema macular pode ser definido como clinicamente significativo ou não, e somente os casos clinicamente significativos requerem tratamento.

A revista *point-of-care, uptodate*, relata que o uso de anti-angiogênicos (bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte) foi amplamente estudado para tratamento do edema macular diabético, e esta terapia apresenta um grande avanço. A injeção intra-vítrea de ranibizumabe e aflibercepte foram aprovadas pelo *the US Food and Drug Administration* (FDA) and *European Medicines Agency* (EMA). O uso do bevacizumabe tem seu uso *off-label*, mas é tão efetivo quanto os demais anti-angiogênicos.⁹

Outra base de dados *point of care, Dynamed*¹⁰ relata que o o uso de anti-angiogênicos pode ser efetivo, para aumentar ou manter a acuidade visual em pacientes com edema macular diabético, baseada em revisão sistemática da Cochrane¹¹ de 2014. Há evidências de alta qualidade (em populações de ensaios clínicos em um ou dois anos), que as drogas anti-angiogênicas proporcionam benefício em comparação com opções terapêuticas atuais, para tratamento de edema macular diabético, que é a fotocoagulação de laser. Pesquisas futuras devem investigar as diferenças entre os medicamentos (bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte), a eficácia sob monitoramento no mundo real, as condições de tratamento e segurança em populações de alto risco, em particular quanto ao risco cardiovascular.

O Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) de outubro de 2015^c, sobre Antiangiogênicos (bevacizumabe e ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabético, teve como objetivo verificar se bevacizumabe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com edema macular diabético quando comparado ao ranibizumabe. O estudo concluiu que os antiangiogênicos bevacizumabe e ranibizumabe apresentaram-se como agentes de eficácia semelhante no tratamento do edema macular diabético.

^c http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Antiangiogenicos.pdf. Acesso em 13/07/2016

A CONITEC fez uma análise de impacto orçamentário a fim de estimar a quantidade de recursos necessários para a incorporação tanto do ranibizumabe quanto do bevacizumabe no tratamento de pacientes com edema macular diabético, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, num horizonte de 3 anos. (Tabela 1 abaixo)

Tabela 1 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DOS MEDICAMENTOS EM REAIS (R\$), DURANTE 3 ANOS.

Cenário	Ano 1 10%	Ano 2 30%	Ano 3 60%	Total (3 anos)
Bevacizumabe (40 doses)	R\$ 14.300.219,85	R\$ 42.900.659,55	R\$ 85.801.319,10	R\$ 143.002.221,87
Bevacizumabe (20 doses)	R\$ 28.600.439,70	R\$ 85.801.319,10	R\$ 171.602.638,20	R\$ 286.004.443,74
Ranibizumabe (dose única)	R\$ 1.340.592.069,25	R\$ 4.021.776.207,75	R\$ 8.043.552.415,50	R\$ 13.405.922.883,35

Fonte: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Antiangiogenicos.pdf. Acesso em 13/07/2016

7 - Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC) do Ministério da Saúde

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 40ª reunião ordinária, posicionou-se **desfavoravelmente à incorporação no SUS do ranibizumabe para edema macular diabético**, recomendando favoravelmente a incorporação do bevacizumabe para essa indicação. Considerou-se que o ranibizumabe é eficaz e seguro, porém se equipara em eficácia e segurança ao bevacizumabe, o qual representa a alternativa de tratamento mais custo-efetiva.

Tambem no relatório da CONITEC: Segundo diretrizes, recomenda-se a aplicação mensal do medicamento antiangiogênico durante três meses. Então, o paciente é avaliado para verificar a eficácia do tratamento. Caso não se comprove melhora, deve-se suspender a utilização. Caso seja observada eficácia, aplica-se o medicamento por mais três meses. Sucessivamente, **esse ciclo pode ser considerado até que se complete 12 aplicações em cada olho.**

8 - Preço do medicamento – Simulação (valores aproximados)

A ampola do medicamento Lucentis®, com 10mg/ml, seringa carregada com 0,23ml custa, preço fábrica + ICMS MG, R\$ 3.300,00 a dose.

Bevacizumabe – Avastin® será usado na dose (1,25mg/0,05ml) frasco ampola com 4 ml — preço fábrica + ICMS MG R\$1420,00. Um frasco seria suficiente para 80 doses do medicamento, ou 40 doses, considerando até 50% de perdas (em perspectiva muito conservadora) com a manipulação e fracionamento. Nesse caso, a dose do medicamento seria R\$35,43. Pode-se considerar ainda o custo de R\$55,00 pagos para o fracionamento do medicamento por farmácia especializada. O custo final da dose seria R\$90,43.

Sendo assim, o custo do tratamento inicial de 3 meses consecutivos, considerando exclusivamente o medicamento:

Lucentis®: R\$ 9.900,00 ou R\$39.600,00 (para tratamento completo – até 12 aplicações conforme relatório da CONITEC)

Avastin®: R\$ 271,30 ou R\$1.080,00 (para tratamento completo – até 12 aplicações conforme relatório da CONITEC)

9 - Disponibilidade na ANS

A Diretriz de Utilização de Tratamento da ANS não contempla tratamento ocular quimioterápico com antiangiogênico para paciente com retinopatia diabética proliferativa com edema macular.

Como descrito abaixo, a Diretriz de Utilização de Tratamento da ANS, prevê a indicação do tratamento ocular quimioterápico com antiangiogênico apenas para pacientes com diagnóstico de degeneração macular relacionada a idade (DMRI).

74. TRATAMENTO OCULAR QUIMIOTERÁPICO COM ANTIANGIOGÊNICO

1. Cobertura obrigatória para pacientes com diagnóstico de degeneração macular relacionada a idade (DMRI) quando o olho tratado no início do tratamento preencher todos os critérios do Grupo I e nenhum dos critérios do Grupo II. Após o início do tratamento a cobertura não será mais obrigatória caso o olho tratado apresente um dos critérios do Grupo III:

Grupo I

- a. melhor acuidade visual corrigida entre 20/20 e 20/400;
- b. ausência de dano estrutural permanente da fóvea central;
- c. tamanho das lesões inferior ou igual a 04 áreas de disco na maior dimensão linear;
- d. crescimento de novos vasos sanguíneos, constatado por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína e piora da acuidade visual.

Grupo II

- a. dano estrutural permanente da fóvea, quando não é mais possível a prevenção de mais perda visual;
- b. evidência ou suspeita de hipersensibilidade a um dos agentes antiangiogênicos.

Grupo III

- a. reação de hipersensibilidade a um agente anti-VEGF comprovada ou presumida;
- b. redução da acuidade visual no olho tratado para menos de 30 letras (absolutos), diagnosticado e confirmado através de uma segunda avaliação, atribuíveis a DMRI na ausência de outra doença;
- c. aumento progressivo do tamanho da lesão confirmada por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína, apesar de terapia otimizada por mais de três aplicações consecutivas;
- d. OCT que evidencie presença de edema, apesar de terapia otimizada por mais de três aplicações consecutivas.

Referências Bibliográficas:

1. NICE. Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration. NICE technology appraisal guidance 294. 2013;
2. NICE. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. NICE technology appraisal guidance 155 - Reviewed feb 2014. 2012;
3. Ophthalmologists TRC of. Age-Related Macular Degeneration: Guidelines for Management. The Royal College of Ophthalmologists. 2013.

10 - Recomendação

Há recomendação do ponto de vista da literatura para utilização de injeção intra-vítrea de anti-angiogênico, no tratamento de retinopatia diabética proliferativa com edema macular.

Sobre a escolha do anti-angiogênico para tratamento do edema macular diabético, diante do mesmo grau de efetividade, o ranibizumabe pode ser substituídos pelo bevacizumabe, sem que haja prejuízo para o paciente.

A partir do Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC) de outubro de 2015, o uso do bevacizumabe para tratamento do edema macular diabético está indicado pelo Ministério da Saúde.

De acordo com a tabela 1 acima, o frasco do bevacizumabe pode ser fracionado em várias doses.

O NATS recomenda o encaminhamento do paciente para um Centro de Referência em Oftalmologia onde pode ser feita a aplicação neste e em diversos outros pacientes com indicação semelhante com a mesma ampola do Avastin®.

11 - Referências

1. PRACTICE BB. Retinopatia diabética. *BMJ BEST Pract.* 2015.
2. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1677-1682. doi:10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
3. ETDRS Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1987;94(7):761-774. doi:10.1001/archophth.1985.01050120030015.
4. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):615-625. doi:10.1016/j.ophtha.2011.01.031.

5. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase iii randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801. doi:10.1016/j.ophtha.2011.12.039.
6. Do D V., Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the da VINCI study of VEGF trap-eye in eyes with diabetic macular edema. In: *Ophthalmology*. Vol 119. ; 2012:1658-1665. doi:10.1016/j.ophtha.2012.02.010.
7. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(11):1644-1652. doi:10.1001/archopht.1985.01050110038020.
8. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 4. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1988;95(10):1321-1334. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2465518>.
9. Fraser CE, D'Amico DJ. Diabetic retinopathy: Prevention and treatment. *uptodate All Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Complet Lit Rev Curr through Jan 2016 | This Top last Updat Dec 17, 2015*. 2016.
10. DynaMed [Internet]. Diabetic retinopathy. *Ipswich EBSCO Inf Serv 1995 - DynaMed [Internet] Ipswich EBSCO Inf Serv 1995 - Rec No 116611, Diabet Retin [updated 2016 Jan 18, cited place cited date here]*; 2016. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=116611&site=dynamed-live&scope=site>.
11. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;10:CD007419. doi:10.1002/14651858.CD007419.pub4.

Anexo 1 – Pirâmide das evidências científicas



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli *et al*