



Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.

Follow-up post trattamento CIN2 e CIN3

Raccomandazione: vaccinazione anti-HPV post trattamento

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 21 luglio 2020

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina

Follow-up post trattamento CIN2 e CIN3

**Raccomandazione: vaccinazione anti-HPV
post trattamento**

QUESITO

Nelle donne con CIN2 e CIN3 la vaccinazione anti-HPV post trattamento migliora gli esiti valutati nel follow-up post trattamento?

RACCOMANDAZIONE

Nelle donne con CIN 2 e CN3 è raccomandata la vaccinazione anti-HPV perché migliora gli esiti al follow-up e riduce gli esiti avversi degli interventi chirurgici ripetuti.
(Raccomandazione forte basata su una qualità complessiva delle prove moderata)

IL GRUPPO DI LAVORO LA RACCOMANDA SULLA BASE DI:

Il GDL ha espresso una raccomandazione forte in favore dell'utilizzo della vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per CIN2/3, considerando principalmente i rilevanti effetti desiderati attesi, a fronte di trascurabili eventi indesiderati. Sebbene l'outcome inizialmente valutato come "incidenza di tumori invasivi" abbia una qualità delle prove "molto bassa", il panel all'unanimità in discussione plenaria ha valutato che gli outcome "lesioni CIN2 e CIN3" fossero dei proxy validi del rischio di cancro invasivo, decisione coerente con le decisioni prese a livello internazionale nello sviluppo di raccomandazioni per la prevenzione del cancro della cervice uterina (ASCCP 2019, NHS 2020, SICPCV 2019). Inoltre, data l'efficacia preventiva del follow-up post trattamento, non è ragionevole aspettarsi tumori incidenti in popolazioni incluse in studi controllati sul vaccino nelle donne trattate per CIN2 e CIN3. Infine, il GDL ha valutato il rapporto costo-efficacia a favore dell'intervento, sebbene non siano disponibili valutazioni dirette della costo-efficacia della vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per CIN2/3.

-Desirable effects

Il GDL ha valutato come larghi gli effetti desiderati attesi dall'attuazione della vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per CIN2/3, basandosi principalmente sui risultati dei tre studi inclusi con vaccinazione effettuata dopo il trattamento, più simili per popolazione ed intervento al PICO in oggetto (Kang 2013, Ghelardi 2018, Pieralli 2018). Nel formulare tale giudizio, il GDL ha tenuto conto anche dell'aumentata probabilità di parti prematuri ed esiti negativi della gravidanza derivanti da interventi ripetuti in donne in età fertile (Kyrgiou 2017).

Infine, è stato tenuto conto del potenziale aumento degli effetti desiderati derivante dall'introduzione del vaccino anti-HPV 9valente.

-Undesirable effects

Il GDL ha giudicato irrilevanti gli eventi indesiderati conseguenti alla vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per CIN2/3, basandosi sulle evidenze riportate da una revisione Cochrane pubblicata nel 2018 sulla sicurezza della vaccinazione anti-HPV nella popolazione generale, i cui risultati sono stati considerati trasferibili alla popolazione target della raccomandazione in oggetto (Arbyn 2018).

-Resources required

Sebbene non siano disponibili valutazioni dirette della costo-efficacia della vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per CIN2/3, il GDL ha considerato trascurabili i costi relativi all'acquisto della vaccinazione e al counselling vaccinale, considerando anche i costi evitati, non quantificati, derivanti da mancati ritrattamenti e cure evitate per esiti ostetrici a seguito di trattamenti ripetuti. Tale giudizio è basato sul parere degli esperti membri del panel.

CONSIDERAZIONI PER SOTTOGRUPPI

La popolazione inclusa nei trial comprende anche AIS (adenocarcinoma in situ) e microinvasivo, nonostante non considerati nel PICO. La raccomandazione si può estendere anche a queste patologie trattate.

In donne in età non riproduttiva i vantaggi sono minori, rendendo di conseguenza il rapporto fra effetti desiderati e indesiderati dell'intervento meno favorevole. Anche il rapporto fra costi e benefici sarà meno favorevole in donne oltre l'età riproduttiva.

CONSIDERAZIONI PER L'IMPLEMENTAZIONE

Il timing della vaccinazione nei trial era a ridosso del trattamento (da prima ad entro tre mesi dalla chirurgia). Al momento non ci sono evidenze per vaccinazioni somministrate dopo questo lasso di tempo.

Nell'implementazione della vaccinazione, anche per garantire la tempestività, è opportuno definire il percorso assistenziale e i ruoli dei vari servizi: chi e quando individua le donne a cui proporre la vaccinazione e fa la prima proposta (referring), chi e quando effettua il counselling e chi somministra la vaccinazione; a questo proposito il GDL ha ricordato come tali problemi siano emersi in altre vaccinazioni riservate a gruppi a rischio.

Il GDL nota come i problemi di organizzazione del percorso possano essere maggiori in alcuni setting di screening opportunistico.

LISTA DEGLI ACRONIMI

AIO	Associazione Italiana Ostetricia
AOGOI	Associazione Italiana Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri
CIN	Neoplasia Intraepiteliale Cervicale
CNEC	Centro Nazionale per L'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure
CoI	Conflitto Di Interessi
CTS	Comitato Tecnico Scientifico
ERT	Evidenze Review Team
GDL	Gruppo di Lavoro Linee Guida
GISCi	Gruppo Italiano Screening Cervicocarcinoma
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GRADEpro	GDT GRADE profiler software Guideline Development Tool
HPV	Human Papilloma Virus
HPV-HR	Human Papilloma Virus High Risk
HR	Hazard Ratio
LEEP	Procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa
LLGG	Linee Guida
ONS	Osservatorio Nazionale Screening
PICO	Popolazione Intervento Comparatore Outcome
RCT	Trial Clinico Randomizzato
RR	Rischio Relativo
SIAPec-IAP	Società Italiana Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica. Divisione Italiana dell'International Academy of Pathology
SICi	Società Italiana di Citologia
SICPCV	Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale
SIGO	Società Italiana Ginecologia e Ostetricia
SIIt	Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica
SIV-ISV	Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology

SOMMARIO

AUTORI.....	7
DOMANDA.....	13
VALUTAZIONE.....	15
SINTESI DEI GIUDIZI.....	25
TIPO DI RACCOMANDAZIONE	25
CONCLUSIONI.....	26
SUMMARY OF FINDINGS TABLE	28
BIBLIOGRAFIA.....	31
ALLEGATO 1 – Metodologia	
ALLEGATO 2 – Commenti e risposte revisori	

AUTORI

Società scientifiche coinvolte

- **GISCi** Gruppo Italiano Screening Cervicocarcinoma (società proponente)
- **AIO** Associazione Italiana Ostetricia
- **AOGOI** Associazione Italiana Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri
- **SIAPec-IAP** Società Italiana Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica. Divisione Italiana dell'International Accademy of Pathology
- **SICi** Società Italiana di Citologia
- **SICPCV** Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale
- **SIGO** Società Italiana Ginecologia e Ostetricia
- **SIItI** Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica
- **SIV-ISV** Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology

Comitato Tecnico Scientifico (CTS)

Nome	Affiliazione/Ruolo
Basilio Passamonti	GISCi-presidente Biologo, Responsabile di screening, Azienda Sanitaria Regionale Umbria 1
Franco Maria Buonaguro	SIV-ISV delegato Medico-Virologo, Direttore della UOC di Biologia Molecolare ed Oncogenesi Virale, Istituto Nazionale Tumori - IRCCS "Fondazione G.Pascale", Napoli
Paolo Cattani	SICPCV-delegato Medico-Ginecologo, Libero professionista, Verona
Paolo Cristoforoni	AOGOI-delegato Medico-Ginecologo, Libero professionista, Genova
Roberta Giornelli	AIO-presidente Referente Ostetrica Aziendale, AAS2 Bassa Friulana Isontina
Rosa Pasqualina De Vincenzo	SIGO-delegato Prof. Aggregato-Ginecologo, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma
Emanuele Torri	SItI-delegato Medico-Igienista, Dipartimento lavoro e welfare, Assessorato alla Salute e Politiche Sociali, Provincia autonoma di Trento
Antonella Pellegrini	SICI-presidente Biologo- Citologo, AO San Giovanni Addolorata , Roma
Giovanni Negri	SIAPEC-IAP-delegato Medico-Anatomopatologo, Dipartimento di Anatomia Patologica-Ospedale centrale, Bolzano

Panel di Esperti e Laici

Nome	Affiliazione/Ruolo
Elena Burroni	Biologo Molecolare, S.C. Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica, Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Andrea Ciavattini	Professore Ordinario-Ginecologo, Direttore Clinica Ostetrica e Ginecologica Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche-Facoltà di Medicina e Chirurgia- Università Politecnica delle Marche, Ancona
Danilo Cereda	Medico-Epidemiologo Igienista, Welfare General Directorate Regione Lombardia, Milano
De Nuzzo Maria Anna	Medico -Ginecologo, Referente secondo livello screening, USL Romagna
Prassede Foxi	Biologo-Citologo, Servizio di Anatomia Patologica Pistoia-Pescia, USL Toscana centro
Maurella Gavazza	Ostetrica, USL Toscana centro
Alessandro Ghelardi	Medico -Ginecologo, Ginecologia e Ostetricia Ospedale di Massa, USL Toscana Nord Ovest
Giancarlo Icardi	Professore Ordinario-Igiene Generale e Applicata, Dipartimento Scienze Della Salute - Università degli studi di Genova
Lisa Lelli	Medico-Ginecologo, Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Domenico Martinelli	Medico-Igienista, Università degli Studi di Foggia- AOU "Ospedali Riuniti di Foggia"- Gruppo Operativo Screening Regione Puglia
Massimo Origoni	Professore Associato-Ginecologo, Università Vita-Salute San Raffaele-IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Maria Grazia Pascucci	Medico-Pediatra di Comunità, Regione Emilia-Romagna, in distacco da USL Romagna
Mario Preti	Professore Associato-Ginecologo, Dipartimento di Scienze Chirurgiche-Università degli studi di Torino
Antonio Perino	Medico-Ginecologo, Direttore dell'Unità Operativa Ginecologia e Ostetricia-Ospedale Riuniti Villa Sofi, Università degli Studi di Palermo
Raffaella Ribaldone	Medico-Ginecologo, Ospedale Maggiore di Carità, Novara
Francesco Sopracordevole	Medico-Ginecologo Oncologo, Centro di riferimento Oncologico CRO, IRCCS di Aviano
Maria Lina Tornesello	Biologo, Istituto nazionale Tumori IRCCS "Fondazione Pascale", Napoli
Gianluigi Taddei	Medico-Anatomopatologo, Synlabmed - Toscana
Galliano Tinacci	Medico-Anatomopatologo, Direttore del Servizio di Anatomia Patologica Pistoia-Pescia-USL Toscana centro
Maria Concetta Tufi	Medico-Ginecologo, Responsabile programma di screening, ASL Roma 6
Manuel Zorzi	Medico-Epidemiologo, Aziendazero, Padova
Serena Matarese	Componente Laico-Paziente con condizione

**Il Dott. Cereda ha partecipato tramite videochiamata, senza diritto di voto.*

Si precisa che le due pazienti invitate non hanno potuto partecipare alla prima plenaria per sopraggiunti impegni personali, mentre una paziente ha partecipato alla seconda plenaria e ai lavori successivi.

Chair e Co-Chair metodologico

Nome	Affiliazione/Ruolo
Paolo Giorgi Rossi	CO-CHAIR METODOLOGICO del panel e Componente ERT Direttore Servizio di Epidemiologia-Azienda USL IRCCS di Reggio Emilia
Paola Garutti	CHAIR del panel e Coordinamento organizzativo. Medico- Ginecologo, Docente incaricato presso Università degli Studi di Ferrara Coordinamento GISCi (Gruppo Italiano Screening Cervicocarcinoma)

Finanziamento:

Per la seguente raccomandazione non sono stati ricevuti finanziamenti esterni. Il tempo dedicato dai professionisti è stato in parte tempo non retribuito e in parte retribuito dagli enti di appartenenza. I costi per gli spostamenti sono stati sostenuti dai singoli partecipanti o dagli enti di appartenenza per i membri del panel, o dalle società scientifiche per i membri del CTS.

Evidence Review Team

Nome	Affiliazione/Ruolo
Francesco Venturelli	COORDINATORE ERT E DEVELOPER Servizio di Epidemiologia, Azienda USL-IRCCS Reggio Emilia Dottorato di ricerca Medicina Clinica e Sperimentale - Università degli Studi di Modena, Reggio Emilia
Paolo Giorgi Rossi	Biologo-Epidemiologo, Direttore Servizio di Epidemiologia-Azienda USL IRCCS Reggio Emilia
Ilaria Ghini	Ostetrica Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata- Verona
Anna Iossa	Medico-Ginecologo, Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Carmen Beatriz Visioli	Medico-Epidemiologo, Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze

Revisori esterni

Nome	Affiliazione/Ruolo
Paolo Bonanni	Professore Ordinario, Igiene generale e applicata, Università degli Studi di Firenze
Silvia Deandrea	Medico-Epidemiologo, ATS Pavia
Silvia Franceschi	Medico Oncologo, Direttore scientifico, Centro di Riferimento Oncologico CRO-IRCCS di Aviano

DOMANDA

Nelle donne con CIN2 o CIN3 la vaccinazione anti-HPV post trattamento migliora gli esiti valutati nel follow-up post trattamento?	
POPULATION:	Donne trattate per CIN2 o CIN3
INTERVENTION:	Vaccinazione anti- HPV
COMPARISON:	No intervento
MAIN OUTCOMES:	Incidenza cancri invasivi; Incidenza CIN2 e CIN3 (per infezioni persistenti e non). Esiti di sicurezza (proposti in fase di prioritizzazione).
SETTING:	Screening del cervicocarcinoma secondo livello. Le raccomandazione è sviluppata con l'obiettivo di essere applicata nel setting dei programmi di screening organizzato. Le considerazioni sugli effetti desiderati e indesiderati e sulla qualità delle evidenze si applicano anche al setting di screening opportunistico.
PERSPECTIVE:	Population oriented (screening organizzato)
BACKGROUND:	<p>In Italia, ogni anno circa 1.700.000 donne vengono esaminate nell'ambito dello screening cervicale organizzato e vengono diagnosticate lesioni preneoplastiche, con una detection rate di 3,4/1000, cui segue un totale di 5780 trattamenti; a queste si aggiungono circa altre 1550 lesioni identificate nel follow-up post colposcopia negativa (2,4 referral rate, 0,85 colposcopia di follow-up per ogni I livello, 3,8% VPP) , per un totale di 7330 CIN2+ riscontrate nello screening organizzato (RAPPORTO ONS 2017). Secondo i dati PASSI, considerando una simile tasso di identificazione per lo screening spontaneo, si stimano altre 6800 lesioni diagnosticate ogni anno e trattate al di fuori dei programmi di screening (https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale).</p> <p>Il vaccino anti-HPV ha mostrato di essere efficace nel prevenire le nuove infezioni e le lesioni associate all'infezione da HPV 16 e 18. Al contrario il vaccino ha mostrato di non avere alcun effetto terapeutico sulle infezioni e lesioni già presenti al momento della vaccinazione (Arbyn 2018). L'efficacia del vaccino nelle donne trattate per CIN2 e CIN3 è dunque incerta dato il ruolo solo preventivo del vaccino e la difficoltà di classificare le lesioni successive come una nuova patologia o una persistenza della lesione trattata.</p> <p>Il rischio di sviluppare CIN2+ a 24 mesi nelle donne trattate per CIN2 e CIN3 è dell'8.4% nella meta-analisi condotta dal GISCi (Meta-analisi GISCi ; http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test_HPVR-HR_2018_def2.pdf).</p> <p>Tale rischio è diverso in base all'esito del test HPV, citologia e stato di indennità dei margini come riportato in Figura 1 (Onuki 2016). La probabilità di andare incontro a clearance virale dopo il trattamento è del 76,5% a 6 mesi (Meta-analisi GISCi; http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test_HPVR-HR_2018_def2.pdf).</p> <p>Il rischio di avere una recidiva nelle donne trattate per lesioni CIN2+, negative al primo controllo con test HPV (6/12 mesi) è stimato allo 0,9% a 2 anni, mentre supera il 30% in chi è HPV positiva (Onuki 2016).</p> <p>Inoltre, le donne trattate per CIN2 e CIN3 hanno un rischio aumentato di sviluppare il carcinoma della cervice uterina ed altri tumori correlati</p>

all'HPV rispetto alla popolazione generale fino ad oltre 20 anni di osservazione (Strander 2014; Rebolij 2012; Pan 2019).

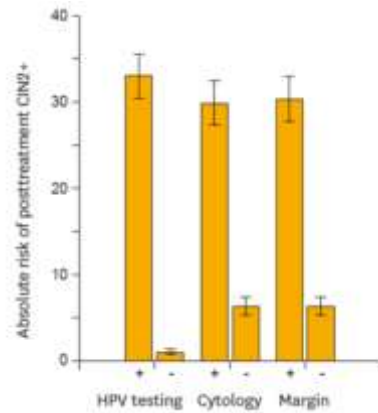


Figura 1 Stratificazione del rischio di neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN2+) post-trattamento basata sull'esito del test HPV, citologia e stato dei margini chirurgici (Onuki 2016)

Bibliografia background:

Osservatorio Nazionale Screening (ONS). Rapporto Nazionale 2017. Available at: <https://www.osservatorionazionale screening.it/sites/default/files/allegati/ons%20rapporto%202017.pdf>

Gruppo Tecnico Nazionale PASSI. I dati per l'Italia: lo screening cervicale. 2015-2018. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale>

Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3

Prime 6 Raccomandazioni GISCI per il follow up post trattamento CIN2 e CIN3 riportate nel capitolo 5 del: Gruppo trasversale GISCI sul follow up dopo trattamento. Utilizzo del test HPV-HR nel triage delle ASC-US, delle LSIL in donne con più di 35 anni, nel follow-up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow-up dopo trattamento delle lesioni CIN2-3: aggiornamento 2018. 2018 Available at: http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test_HP V-HR_2018_def2.pdf

Onuki M, Matsumoto K, Sakurai M, Ochi H, Minaguchi T, Satoh T, Yoshikawa H. Posttreatment human papillomavirus testing for residual or recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a pooled analysis. J Gynecol Oncol. 2016 Jan;27(1):e3. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e3.

Pan J, Kavanagh K, Cuschieri K, Pollock KG, Gilbert DC, Millan D, Bell S, Graham SV, Williams ARW, Cruickshank ME, Palmer T,

Wakeham K. Increased risk of HPV-associated genital cancers in men and women as a consequence of pre-invasive disease. *Int J Cancer*. 2019 Jul 15;145(2):427-434. doi: 10.1002/ijc.32126.

Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ*. 2014 Jan 14;348:f7361. doi: 10.1136/bmj.f7361.

Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, van Rosmalen J, van Ballegooijen M. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. *BMJ*. 2012 Oct 31;345:e6855. doi: 10.1136/bmj.e6855.

CONFLICT INTERESTS: OF Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) ha valutato i conflitti di interesse (COI) dichiarati dai componenti del Panel.

I COI dichiarati da Dott. Cereda, Dott. Ciavattini e Dott. Icardi non sono stati considerati rilevanti dal CTS al fine della partecipazione alla fase di formulazione della raccomandazione.

Il Dott. Ghelardi, in quanto autore di due degli studi inclusi tra le evidenze a supporto della raccomandazione e ricercatore coinvolto in studi sull'argomento, non finanziati ma attualmente in corso, è stato escluso dalla votazione relativa alla qualità delle evidenze.

Il COI del Dott. Martinelli, relativo a consulenza offerta a MSD Italia per materiale on-line sulla vaccinazione, è stato considerato rilevante.

La Dott.ssa Burroni ha dichiarato di aver ricevuto un finanziamento per un progetto di ricerca ISPRO supportato da Sanofi-Pasteur, ritenuto rilevante da parte del CTS.

Per tale motivo, il Dott. Martinelli e la Dott.ssa Burroni sono stati esclusi dalla votazione per 4 criteri (entità di effetti desiderabili, effetti indesiderabili, qualità delle evidenze e bilancio degli effetti).

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		Il carico di malattia evitabile nella popolazione generale con l'intervento è molto limitato. La priorità non è data dall'impatto sugli

		<p>anni di vita potenzialmente guadagnati grazie all'intervento, ma dall'assenza di raccomandazioni e dalla difformità delle pratiche in uso.</p> <p>Esito della votazione: il panel concorda che il problema sia una priorità.</p>
--	--	---

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>Dalla revisione sistematica della letteratura sono emersi 6 studi eleggibili, di cui 1 RCT e 2 studi di coorte che valutavano l'efficacia della vaccinazione anti HPV post trattamento e 3 RCT che valutavano l'efficacia della vaccinazione pre-trattamento nel ridurre le recidive. Il totale delle donne incluse nella revisione sistematica è di 1427 nel gruppo di intervento e 1663 nel gruppo di controllo. Negli studi inclusi non è stato identificato nessun cancro invasivo motivo per il quale questo outcome è stato escluso dalla valutazione della qualità delle prove di efficacia.</p> <p>Dalla confronto tra rischi di recidiva misurati utilizzando come endpoint CIN2 e CIN3, l'intervento è risultato associato ad una riduzione significativa del rischio in tutti gli studi inclusi , con stime consistenti tra loro. Le stime combinate mostrano un RR di 0,32 (IC95% 0,15 – 0,66) per i RCT con vaccinazione pre trattamento, RR 0,00 (0,00 – 1,45) nel RCT con vaccinazione post trattamento e RR 0,30 (0,15-0,58) nei due studi di coorte inclusi.</p> <p>Le stime combinate di RR per le lesioni associate ai tipi d HPV inclusi nel vaccino mostrano una maggiore riduzione del rischio nelle donne vaccinate rispetto alle non vaccinate.</p> <p>La qualità delle evidenze complessiva valutata secondo il metodo GRADE è risultata moderata.</p> <p>Vedi - Summary of Findings Table</p>	<p>La discrepanza nella differenza di rischio tra trattati e controlli è dovuta al diverso rischio di base nel controllo.</p> <p>Il GDL nota che gli studi con vaccino pre-trattamento hanno follow-up molto breve e che l'età delle donne incluse è molto giovane e inferiore all'età di screening in Italia. Pertanto la rilevanza clinica delle lesioni trattate in questi studi è questionabile e la trasferibilità dei loro risultati al setting italiano è ridotta.</p> <p>Il GDL nota che il trattamento chirurgico delle CIN2/3 incidenti in donne già trattate per lesioni cervicali, aumenta la probabilità di parti prematuri ed esiti negativi della gravidanza (Kyrgiou 2017).</p> <p>L'introduzione del vaccino 9-valente potrebbe aumentare gli effetti desiderati.</p> <p>Il vaccino non è terapeutico e non è efficace per la malattia residua.</p>

		<p>Esito della votazione:</p> <p>Moderate:6 voti</p> <p>Large: 9 voti</p> <p>Senza diritto di voto: 2</p> <p>17/01/2020 A seguito di revisione esterna della raccomandazione, è stato segnalato al Panel uno studio pubblicato successivamente alla data di ricerca in letteratura, che mostra una protezione più ridotta rispetto agli studi precedenti (HR 0,86; 95%CI 0,67-1,09) (Sand et al 2019). Il GDL dopo discussione si esprime con 13 voti su 16 per l'inclusione dello studio nelle considerazioni aggiuntive senza modificare i criteri della raccomandazione.</p>
--	--	---

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Dalla revisione Cochrane Arbyn M et al 2018 sulla sicurezza della vaccinazione anti-HPV è emerso un rischio aumentato di eventi avversi a livello locale per la vaccinazione rispetto al placebo (RR 1,18 ; IC95% 1,16 – 1,20) valutato su 8 studi e 18113 donne, con qualità delle evidenze moderata.</p> <p>Non è invece emersa una differenza di rischio di eventi avversi a livello sistemico (RR 1,02 IC95% 0,98-1,07) valutato su 8 studi e 18191 donne, qualità delle evidenze moderata. Infine, non è emerso un aumento statisticamente significativo del rischio di morte (RR 1,25 IC95% 0,81-1,93) valutato su 23 studi e 71452 donne, con una qualità delle evidenze complessivamente bassa. I risultati della revisione sono riportati in Tabella 1.</p>	<p>Negli studi inclusi sulla popolazione definita nel PICO non sono stati osservati effetti avversi gravi.</p> <p>Data l'esistenza di una recente revisione Cochrane sulla sicurezza della vaccinazione anti-HPV, si è deciso di utilizzare le evidenze emerse da tale revisione, in quanto trasferibili alla popolazione inclusa nel PICO (Tabella 1).</p> <p>Esito della votazione:</p> <p>Trivial:15 ; senza diritto di voto:2</p>

Outcomes	Absolute risk/ per 1000		Relative effect (95% CI)	Absolute difference	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	placebo	vaccinated				
Overall local/injection site adverse events	685	808	1.18 (1.16 to 1.20)	123 (109 a 136)	18,113 (8 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate
Pain at injection site	651	878	1.35 (1.23 to 1.49)	227 (149 a 318)	25,691 (13 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate
Swelling at injection site	156	274	1.73 (1.32 to 2.27)	116 (51 a 203)	22,106 (9 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate
Redness at injection site	194	333	1.72 (1.50 to 1.97)	139 (97 a 187)	19,996 (8 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate
Overall systematic event and general symptoms	610	622	1.02 (0.98 to 1.07)	12 (da -12 a 42)	18,191 (8 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate
Serious adverse events	605	611	1.01 (0.95 to 1.07)	6 (da -30 a 42)	6978 (21 studies)	⊕⊕⊕⊕ high
Deaths	11	13	1.25 (0.81 to 1.93)	2 (da -2 a +7)	71,452 (23 studies)	⊕⊕⊖⊖ low

CI: Confidence interval RR: Risk Ratio
 Arbyn M, Xu L, Simons C, Martin-Hirsch PFL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Vedi- Summary of Findings Table</p>	<p>Il GDL giudica che l'incidenza di CIN2/3 in donne già trattate per lesioni cervicali non è solo un outcome surrogato ma anche un <i>patient relevant outcome</i> dato l'effetto sul rischio di outcome ostetrici.</p> <p>Sebbene l'outcome inizialmente valutato come "incidenza di tumori invasivi" abbia una qualità delle prove "molto bassa", il panel all'unanimità in discussione plenaria ha valutato che gli outcome "lesioni CIN2 e CIN3" fossero dei proxy validi del rischio di cancro invasivo, decisione coerente con le decisioni prese a livello internazionale nello sviluppo di raccomandazioni per la prevenzione del</p>

Outcomes	Absolute risk/ per 1000		Relative effect (95% CI)	Absolute difference	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	placebo	vaccinated				
Overall local/injection site adverse events	685	808	1.18 (1.16 to 1.20)	123 (109 a 136)	18,113 (8 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate
Pain at injection site	651	878	1.35 (1.23 to 1.49)	227 (149 a 318)	25,691 (13 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate
Swelling at injection site	156	274	1.73 (1.32 to 2.27)	116 (51 a 203)	22,106 (9 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate
Redness at injection site	194	333	1.72 (1.50 to 1.97)	139 (97 a 187)	19,996 (8 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate
Overall systematic event and general symptoms	610	622	1.02 (0.98 to 1.07)	12 (da -12 a 42)	18,191 (8 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate
Serious adverse events	605	611	1.01 (0.95 to 1.07)	6 (da -30 a 42)	6978 (21 studies)	⊕⊕⊕⊕ high
Deaths	11	13	1.25 (0.81 to 1.93)	2 (da -2 a +7)	71,452 (23 studies)	⊕⊕⊖⊖ low

CI: Confidence interval RR: Risk Ratio
 Arbyn M, Xu L, Simons C, Martin-Hirsch PFL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3

canore della cervice uterina (ASCCP 2019, NHS 2020, SICPCV 2019) . Inoltre, data l'efficacia preventiva del follow-up post trattamento, non è ragionevole aspettarsi cancri incidenti in popolazioni incluse in studi controllati sul vaccino nelle donne trattate per CIN2 e CIN3. Esito della votazione:

Moderate: 10 voti

Low: 4 voti

Senza diritto di voto: 3

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.</p>	<p>Alcuni membri del panel riportano una grande propensione alla vaccinazione delle donne trattate in età riproduttiva.</p> <p>Alcuni membri riportano variabilità in base alle esperienze e all'età delle donne , che risultano meno propense alla vaccinazione se in età non riproduttiva.</p> <p>Il GDL reputa che i condilomi, outcome non prioritizzato dal GDL, siano un outcome considerato indicativo dalle utenti.</p>

		<p>Esito della votazione:</p> <p>Probably no important: 9 voti</p> <p>Possibly important: 7 voti</p> <p>Astenuti: 1</p> <p>17/01/2020: Il GDL reputa gli endpoint molto solidi e patient centered sia per l'associazione con gli esiti riproduttivi sia per l'associazione con il rischio di cancro, anche se quest'ultimo può essere ridotto da un'appropriata sorveglianza (follow- up e screening).</p> <p>Per quanto detto sopra il GDL reputa che gli endpoint siano più solidi per le donne in età riproduttiva.</p> <p>Il membro laico presente del panel conferma il giudizio precedentemente espresso dal GDL.</p>
--	--	---

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		<p>Esito della votazione:</p> <p>Favors the intervention: 9 voti</p> <p>Probably favors the intervention: 6 voti</p> <p>Senza diritto di voto: 2</p>

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE												
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ● Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>Tabella 2. Dati relativi a costi unitari di vaccino anti HPV da gare di fornitura vaccino quadrivalente e nonvalente.</p> <table border="1" data-bbox="464 274 1446 578"> <thead> <tr> <th>Sede</th> <th>Oggetto della Convenzione</th> <th>Prezzo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aziende del Servizio Sanitario della regione Piemonte e per l'Azienda USL Valle d'Aosta (gara 16-2018) – C.I.G. 7406701B03</td> <td>Fornitura di un numero massimo di dosi pari a 224.950 del vaccino GARDASIL 9 nel seguente confezionamento: AIC 044268023 1 siringa preriempita + 2 aghi</td> <td>Prezzo unitario: € 63,00</td> </tr> <tr> <td>Intercenter – Emilia Romagna (scaduta 31/05/2018)</td> <td>Fornitura di un numero massimo di dosi pari a 34.199 del vaccino GARDASIL 9 nel seguente confezionamento (GARDASIL 9*IM 1SIR 0.5ML+2AGHI)</td> <td>Prezzo unitario: € 63,00</td> </tr> <tr> <td>Intercenter – Emilia Romagna (scaduta 31/05/2018)</td> <td>Fornitura di un numero massimo di dosi pari GARDASIL Vaccino del Papillomavirus Umano [Tipi 6, 11, 16, 18] (Ricombinante, adsorbito).</td> <td>Prezzo unitario: € 33,50</td> </tr> </tbody> </table>	Sede	Oggetto della Convenzione	Prezzo	Aziende del Servizio Sanitario della regione Piemonte e per l'Azienda USL Valle d'Aosta (gara 16-2018) – C.I.G. 7406701B03	Fornitura di un numero massimo di dosi pari a 224.950 del vaccino GARDASIL 9 nel seguente confezionamento: AIC 044268023 1 siringa preriempita + 2 aghi	Prezzo unitario: € 63,00	Intercenter – Emilia Romagna (scaduta 31/05/2018)	Fornitura di un numero massimo di dosi pari a 34.199 del vaccino GARDASIL 9 nel seguente confezionamento (GARDASIL 9*IM 1SIR 0.5ML+2AGHI)	Prezzo unitario: € 63,00	Intercenter – Emilia Romagna (scaduta 31/05/2018)	Fornitura di un numero massimo di dosi pari GARDASIL Vaccino del Papillomavirus Umano [Tipi 6, 11, 16, 18] (Ricombinante, adsorbito).	Prezzo unitario: € 33,50	<p>Il GDL nota che il costo è anche relativo alla somministrazione e al counselling.</p> <p>Il costo di riferimento da considerare è quello del vaccino 9-valente.</p> <p>Il GDL nota che esistono dei costi evitati non quantificati (ritrattamenti e cure per esiti ostetrici).</p> <p>Da un calcolo molto approssimativo per ogni CIN2+ evitata si deve spendere circa 2500/5000 euro considerando i costi attuali del vaccino (con incidenza di CIN2+ 6% e protezione al 60%, 2792€ se vaccino costa 33.5€, 5250€ se costa 63€; con incidenza di CIN2+ 8% e protezione al 60%, 2094€ se vaccino costa 33.5€, 3938€ se costa 180€).</p> <p>Il costo del trattamento di una CIN2+, incluso il follow up è di 1785 € (valuta del 2010) (Ronco 2012). Non sono stati quantificati i costi evitati legati agli esiti riproduttivi connessi.</p> <p>Il GDL si riserva di fare una analisi economica più approfondita; l'attuale giudizio si basa sul parere degli esperti membri del panel.</p> <p>Esito della votazione:</p> <p>Negligible costs and savings: 15</p> <p>Moderate savings: 1</p> <p>1 assente</p>
Sede	Oggetto della Convenzione	Prezzo												
Aziende del Servizio Sanitario della regione Piemonte e per l'Azienda USL Valle d'Aosta (gara 16-2018) – C.I.G. 7406701B03	Fornitura di un numero massimo di dosi pari a 224.950 del vaccino GARDASIL 9 nel seguente confezionamento: AIC 044268023 1 siringa preriempita + 2 aghi	Prezzo unitario: € 63,00												
Intercenter – Emilia Romagna (scaduta 31/05/2018)	Fornitura di un numero massimo di dosi pari a 34.199 del vaccino GARDASIL 9 nel seguente confezionamento (GARDASIL 9*IM 1SIR 0.5ML+2AGHI)	Prezzo unitario: € 63,00												
Intercenter – Emilia Romagna (scaduta 31/05/2018)	Fornitura di un numero massimo di dosi pari GARDASIL Vaccino del Papillomavirus Umano [Tipi 6, 11, 16, 18] (Ricombinante, adsorbito).	Prezzo unitario: € 33,50												

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Very low<input type="radio"/> Low<input type="radio"/> Moderate<input type="radio"/> High<input checked="" type="radio"/> No included studies		

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Favors the comparison<input type="radio"/> Probably favors the comparison<input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison<input type="radio"/> Probably favors the intervention<input checked="" type="radio"/> Favors the intervention<input type="radio"/> Varies<input type="radio"/> No included studies	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	<p>Il giudizio espresso dal GDL si basa sul parere degli esperti membri del panel.</p> <p>Favors the intervention: 9 voti</p> <p>Probably favor the intervention: 6 voti</p> <p>Astenuti: 1</p> <p>1 assente</p>

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input checked="" type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.</p>	<p>L'attuale situazione è caratterizzata da grande disparità nell'offerta della vaccinazione post trattamento anche all'interno delle singole regioni.</p> <p>Nell'implementazione della vaccinazione, anche per garantire la tempestività, il GDL ritiene opportuno definire il percorso assistenziale e i ruoli dei vari servizi.</p> <p>Il GDL nota come i problemi di organizzazione del percorso possano essere maggiori in alcuni setting di screening opportunistico.</p> <p>Esito della votazione.</p> <p>16 increased</p> <p>1 assente</p>

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.</p>	<p>Il GDL ritiene la proposta dell'intervento accettabile sia dalle pazienti, sia dagli operatori, sia dai decisori.</p> <p>Il parere del GDL per quanto riguarda pazienti e operatori è basato sul giudizio degli esperti membri del panel e del membro laico. Il giudizio per quanto riguarda l'accettabilità da parte dei policy makers è basato sulle decisioni che sono</p>

		<p>state prese nelle regioni italiane nel corso del 2018 e 2019.</p> <p>Esito votazione:</p> <p>Yes: 16</p> <p>1 assente</p>
--	--	--

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p>In analogia con quanto già accade per le vaccinazioni in gruppi a rischio il panel ha individuato i seguenti problemi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - identificare i ruoli per ogni fase del percorso nel Servizio Sanitario -le modalità di implementazione del percorso (referring) - le modalità e figure di riferimento per il counselling -definire il timing della vaccinazione <p>Si concorda che i problemi saranno maggiori nello screening opportunistico.</p> <p>Esito votazione:</p> <p>yes :16</p> <p>1 assente</p>

SINTESI DEI GIUDIZI

CRITERI	SUMMARY OF JUDGEMENTS						IMPORTANCE FOR DECISION
	No	Probably no	Probably yes	Yes	Varies	Don't know	
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes	Varies	Don't know	
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large	Varies	Don't know	
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial	Varies	Don't know	
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High	No included studies		
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison 	Probably favors the comparison 	Does not favor either the intervention or the comparison 	Probably favors the intervention 	Favors the intervention 	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs 	Moderate costs 	Negligible costs and savings 	Moderate savings 	Large savings 	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High	No included studies		
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison 	Probably favors the comparison 	Does not favor either the intervention or the comparison 	Probably favors the intervention 	Favors the intervention 	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced 	Probably reduced 	Probably no impact 	Probably increased 	Increased 	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes	Varies	Don't know	
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes	Varies	Don't know	

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Nelle donne con CIN 2 e CN3 è raccomandata la vaccinazione anti-HPV perché migliora gli esiti al follow-up e riduce gli esiti avversi degli interventi chirurgici ripetuti.

Esito votazione:

strong recommendation for the intervention: 13 (81%)

conditional recommendation for the intervention: 3

1 assente

Justification

Overall justification

Il GDL ha espresso una raccomandazione forte in favore dell'utilizzo della vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per CIN2/3, considerando principalmente i rilevanti effetti desiderati attesi, a fronte di trascurabili eventi indesiderati.

Sebbene l'outcome inizialmente valutato come "incidenza di cancro invasivo" abbia una qualità delle prove "molto bassa", il panel all'unanimità in discussione plenaria ha valutato che gli out come "lesioni CIN2 e CIN3" fossero dei proxy validi del rischio di cancro invasivo, decisione coerente con le decisioni prese a livello internazionale nello sviluppo di raccomandazioni per la prevenzione del cancro della cervice uterina (ASCCP 2019, NHS 2020, SICPCV 2019) . Inoltre, data l'efficacia preventiva del follow-up post trattamento, non è ragionevole aspettarsi cancro incidenti in popolazioni incluse in studi controllati sul vaccino nelle donne trattate per CIN2 e CIN3.

Inoltre, sebbene non siano disponibili valutazioni dirette della costo-efficacia della vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per CIN2/3, il GDL ha valutato il rapporto costo-efficacia a favore dell'intervento.

Detailed justification

-Desirable effects

Il GDL ha valutato come larghi gli effetti desiderati attesi dall'attuazione della vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per CIN2/3, basandosi principalmente sui risultati dei tre studi inclusi con vaccinazione effettuata dopo il trattamento, più simili per popolazione ed intervento al PICO in oggetto. Nel formulare tale giudizio, il GDL ha tenuto conto anche dell'aumentata probabilità di parti prematuri ed esiti negativi della gravidanza derivanti da interventi ripetuti in donne in età fertile (Kyrgiou 2017). Infine, è stato tenuto conto del potenziale aumento degli effetti desiderati derivante dall'introduzione del vaccino anti-HPV 9valente.

-Undesirable effects

Il GDL ha giudicato irrilevanti gli eventi indesiderati conseguenti alla vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per CIN2/3, basandosi sulle evidenze riportate da una revisione Cochrane pubblicata nel 2018 sulla sicurezza della vaccinazione anti-HPV nella popolazione generale, i cui risultati sono stati considerati trasferibili alla popolazione target della raccomandazione in oggetto (Arbyn 2018).

-Resources required

Sebbene non siano disponibili valutazioni dirette della costo-efficacia della vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per CIN2/3, il GDL ha considerato trascurabili i costi relativi all'acquisto della vaccinazione e al counselling vaccinale, considerando anche i costi evitati, non quantificati, derivanti da mancati ritrattamenti e cure evitate per esiti ostetrici a seguito di trattamenti ripetuti. Tale giudizio è basato sul parere degli esperti membri del panel.

Subgroup considerations

Nonostante non considerati nel PICO, la popolazione inclusa nei trial comprende anche AIS (adenocarcinoma in situ) e microinvasivi. La raccomandazione si può estendere anche a queste patologie trattate.

In donne in età non riproduttiva i vantaggi sono minori, rendendo di conseguenza il rapporto fra effetti desiderati e indesiderati dell'intervento meno favorevole. Anche il rapporto fra costi e benefici sarà meno favorevole in donne oltre l'età riproduttiva.

Implementation considerations

Il timing della vaccinazione nei trial era a ridosso del trattamento (da prima ad entro tre mesi dalla chirurgia). Al momento non ci sono evidenze per vaccinazioni dopo questo lasso di tempo.

Nell'implementazione della vaccinazione, anche per garantire la tempestività, è opportuno definire il percorso assistenziale e i ruoli dei vari servizi: chi e quando individua le donne a cui proporre la vaccinazione e fa la prima proposta (referring), chi e quando effettua il counselling e chi somministra la vaccinazione; a questo proposito il GDL ha ricordato come tali problemi siano emersi in altre vaccinazioni riservate gruppi a rischio.

Il GDL nota come i problemi di organizzazione del percorso possano essere maggiori in alcuni setting di screening opportunistico.

Monitoring and evaluation

Indicatori di copertura vaccinale potrebbero essere calcolati almeno nei programmi di screening.

Research priorities

È necessario condurre studi per chiarire il timing ottimale della vaccinazione.

Perché i risultati siano più solidi e correttamente interpretabili in un modello di storia naturale della malattia, è importante che gli studi futuri, o re-analisi degli studi già pubblicati, siano in grado di distinguere recidive per trattamento inadeguato o persistenza dell'infezione originaria con lesioni dovute a nuove infezioni; a

tal fine sarebbe opportuno effettuare tipizzazione HPV prima e dopo il trattamento.

Il GDL ritiene che sarà necessario rivalutare la raccomandazione alla luce di nuove evidenze prodotte dai trial in corso o pianificati, in particolare il trial pianificato in Italia (“HOPE9 STUDY” -HPV vaccine Opportunity Post-surgical Excision- ClinicalTrials.gov: NCT03848039) e il NOVEL trial -(ClinicalTrials.gov: NCT03979014) (1000 donne, Svezia e United Kingdom, descritto in Joura et al Eur J Cancer, 2018, allegato).

Summary of Findings table

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Vaccinazione anti HPV	No intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Incidenza cancri invasivi

6	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^b	molto serio ^c	nessuno	0/1427 (0.0%)	0/1663 (0.0%)	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
---	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	---------------	--	---------------------	---------

Incidenza CIN2 e CIN3 (per infezioni persistenti e non) (follow up: intervallo 16 mesi a 27 mesi; valutato con: vaccino pre-trattamento; lesioni associate a tutti i tipi hr-HPV)

3 ^{1,2,3}	studi randomizzati	non importante	non importante	molto serio ^d	non importante	forte associazione	9/806 (1.1%)	36/1025 (3.5%)	RR 0.32 (0.15 a 0.66)	24 meno per 1.000 (da 30 meno a 12 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	----------------	--------------------	--------------	----------------	-----------------------	--	------------------	---------

Incidenza CIN2 e CIN3 (per infezioni persistenti e non) (follow up: mediana 36 mesi; valutato con: vaccino post-trattamento; lesioni associate a tutti i tipi di hr-HPV)

1 ⁴	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio	forte associazione	0/89 (0.0%)	4/89 (4.5%)	RR 0.00 (0.00 a 1.45)	-- per 1.000 (da -- a 20 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	-------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	----------------------------------	------------------	---------

Incidenza CIN2 e CIN3 (per infezioni persistenti e non) (follow up: intervallo 36 mesi a 42 mesi; valutato con: vaccino post-trattamento; lesioni associate a tutti i tipi di hr-HPV)

2 ^{5,6}	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	forte associazione	11/532 (2.1%)	38/549 (6.9%)	RR 0.30 (0.15 a 0.58)	48 meno per 1.000 (da 59 meno a 29 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
------------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------------	---------------	--------------------------	---	---------------	---------

Incidenza CIN2 e CIN3 (per infezioni persistenti e non) (follow up: intervallo 16 mesi a 27 mesi; valutato con: vaccino pre-trattamento; solo lesioni associate a tipi hr-HPV inclusi nel vaccino)

3 ^{1,2,3}	studi randomizzati	non importante	non importante	molto serio ^d	non importante	forte associazione	1/806 (0.1%)	7/1026 (0.7%)	RR 0.18 (0.02 a 1.48)	6 meno per 1.000 (da 7 meno a 3 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	----------------	--------------------	--------------	---------------	--------------------------	---	------------------	---------

Incidenza CIN2 e CIN3 (per infezioni persistenti e non) (follow up: mediana 36 mesi; valutato con: vaccino post-trattamento; solo lesioni associate a tipi hr-HPV inclusi nel vaccino)

1 ⁴	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^{e,f}	forte associazione	0/89 (0.0%)	4/89 (4.5%)	RR 0.00 (0.00 a 1.45)	-- per 1.000 (da -- a 20 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	----------------------------------	------------------	---------

Incidenza CIN2 e CIN3 (per infezioni persistenti e non) (follow up: intervallo 36 mesi a 42 mesi; valutato con: vaccino post-trattamento; solo lesioni associate a tipi hr-HPV inclusi nel vaccino)

2	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	forte associazione	5/532 (0.9%)	26/549 (4.7%)	RR 0.20 (0.08 a 0.51)	38 meno per 1.000 (da 44 meno a 23 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
---	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------	---------------	--------------------------	---	---------------	---------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

- a. Studi non randomizzati con possibile bias di selezione e attrition bias in Ghelardi 2018
- b. in alcuni studi il vaccino è somministrato prima del trattamento
- c. incidenza attesa è troppo bassa per essere misurata in questa popolazione
- d. In questi studi il vaccino è somministrato prima di diagnosi e trattamento
- e. Pochi eventi e pochi soggetti inclusi negli studi
- f. l'imprecisione è tale da suggerire di non considerare molto forte l'effetto, ma semplicemente forte

BIBLIOGRAFIA

Studi inclusi nella revisione sistematica:

1. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, Huh WK, Sings HL, James MK, Haupt RM; FUTURE I and II Study Group. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2012 Mar 27;344:e1401. doi: 10.1136/bmj.e1401.
2. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Apter D, Castellsagué X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Limson G, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, de Carvalho NS, Germar MJ, Peters K, Del Rosario-Raymundo MR, Catteau G, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2016 Dec 15;139(12):2812-2826. doi: 10.1002/ijc.30391.
3. Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, Wacholder S, Schussler J, Rodriguez AC, Porras C, Schiffman M, Sidawy M, Schiller JT, Lowy DR, Herrero R; Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Aug;215(2):212.e1-212.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.021.
4. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, Cariti G, Scarselli G, Petraglia F, Ghelardi A. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Dec;298(6):1205-1210. doi: 10.1007/s00404-018-4926-y.
5. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol*. 2013 Aug;130(2):264-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.050.
6. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, Svelato A, Bertacca G, Lombardi S, Joura EA. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*. 2018 Nov;151(2):229-234. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.08.033.

Altre referenze incluse nella fase di valutazione:

- Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 9;5:CD009069. doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3. Review.
- Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Jul 28;354:i3633. doi: 10.1136/bmj.i3633. Review.
- Sand FL, Kjaer SK, Frederiksen K, Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int J Cancer*. 2019 Oct 24. doi: 10.1002/ijc.32752. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31648368.
- Ronco S, Accetta G, Angeloni C, Arbyn M, Barzon L, Biggeri A, Calvia M, Capoluongo E, Carozzi F, Cogo F, Confortini M, Cuzick J, Federici A, Frega A, Ghiringhello B, Gillio Tos A, Giordano L, Maioli P, Mejier CJLM, Naldoni C, Napoletano F, Perego D, Rabino V, Ribaldone R, Sapino A, Segnan N, Sideri M,

Snijders PJF, Sotis C, Surico N, Zappa M, Zorzi M, Giorgi Rossi P. HTA report: Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. *Epidemiol prev.* 2012; 36 (3/4 suppl 1):e1-e72.

Linee Guida di Colposcopia Nazionali e Internazionali

National Health Service Cervical Screening Programme . Colposcopy and Programme Management Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme - Second edition, HSCSP Publication No 20 May 2010. Last Update February 2020

Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wiser AL, Perkins RB, Guido RS, Wentzensen N, Schiffman M. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Apr;24(2):90-101. doi: 10.1097/LGT.0000000000000528

Raccomandazioni Società Italiana Di Colposcopia E Patologia Cervicovaginale Sicpcv 2019. Gestione colposcopica delle lesioni del basso tratto genitale. www.lacolposcopiaitaliana.it

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice
uterina.

Follow-up post trattamento CIN2 e CIN3

Quesito:

Nelle donne con CIN 2 e CIN3 la vaccinazione anti-HPV post trattamento migliora gli esiti valutati nel follow-up post trattamento?

Allegato 1 - Metodologia e processo

LISTA DEGLI ACRONIMI:

AIO	Associazione Italiana Ostetricia
AOGOI	Associazione Italiana Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri
CIN	Neoplasia Intraepiteliale Cervicale
CNEC	Centro Nazionale per L'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure
CoI	Conflitto Di Interessi
CTS	Comitato Tecnico Scientifico
ERT	Evidenze Review Team
GdL	Gruppo di Lavoro Linee Guida
GISCi	Gruppo Italiano Screening Cervicocarcinoma
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GRADEpro	GDT GRADE profiler software Guideline Development Tool
HPV	Human Papilloma Virus
HPV-HR	Human Papilloma Virus High Risk
HR	Hazard Ratio
LEEP	Procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa
LLGG	Linee Guida
ONS	Osservatorio Nazionale Screening
PICO	Popolazione Intervento Comparatore Intervento
RCT	Trial Clinico Randomizzato
RR	Rischio Relativo
SIAPEC-IAP	Società Italiana Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica. Divisione Italiana dell'International Academy of Pathology
SICi	Società Italiana di Citologia
SICPCV	Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale
SIGO	Società Italiana Ginecologia e Ostetricia
SIIt	Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica
SIV-ISV	Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology

Sommario Allegato 1

Gestione Conflitto di Interessi.....	4
INTRODUZIONE AL PROGETTO E INQUADRAMENTO ISTITUZIONALE DELLE LINEE GUIDA CONDIVISE PER LA PREVENZIONE DEL CARCINOMA DELLA CERVICIA UTERINA.....	5
Società Scientifiche che hanno aderito alla proposta di stesura LG:	5
Primi Temi specifici proposti all'interno della LG:	6
Metodologia	7
Organi e Funzioni.....	8
Regole di lavoro	9
Revisione esterna	10
“RACCOMANDAZIONE SU VACCINO POST-TRATTAMENTO DELLE LESIONI DI ALTO GRADO DELLA CERVICIA UTERINA”	11
Scopo delle raccomandazioni sul “Follow up post trattamento CIN2 e CIN3”	11
Popolazione bersaglio:	12
Setting sanitario:.....	12
Documenti esistenti:.....	12
Costituzione del panel:	14
Costituzione dell'Evidence Review Team	16
Revisione Sistemática	17
Protocollo	17
PICO Revisione Sistemática	17
Strategia di ricerca.....	18
Sinossi degli studi inclusi	20
Valutazione del rischio di bias negli studi inclusi.....	21
Bibliografia.....	27
Studi inclusi nella revisione sistemática	27
Studi esclusi dalla revisione sistemática.....	28

Gestione Conflitto di Interessi

Sono stati assegnati ad ogni interesse rilevato uno di tre livelli di potenziale conflitto:

1. minimo o insignificante
2. potenzialmente rilevante
3. rilevante

Ad ogni livello corrispondono le misure da intraprendere (tabella1):

Livello di conflitto		Misura	
1	Minimo o insignificante	a	Nessuna (piena partecipazione ai lavori)
2	Potenzialmente rilevante	b	Piena partecipazione ai lavori con disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della linea guida o sul sito dopo la pubblicazione
		c	Esclusione parziale dai lavori (nella parte attinente l'interesse dichiarato e nella relativa decisione)
3	Rilevante	c	Esclusione parziale dai lavori (nella parte attinente l'interesse dichiarato e nella relativa decisione)
		d	Esclusione totale

Società scientifiche coinvolte:

- **GISCI** Gruppo Italiano Screening Cervicocarcinoma (società proponente)
- **AIO** Associazione Italiana Ostetricia
- **AOGOI** Associazione Italiana Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri
- **SIAPEC-IAP** Società Italiana Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica. Divisione Italiana dell'International Academy of Pathology
- **SICi** Società Italiana di Citologia
- **SICPCV** Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale
- **SIGO** Società Italiana Ginecologia e Ostetricia
- **SIIt** Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica
- **SIV-ISV** Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology

INTRODUZIONE AL PROGETTO E INQUADRAMENTO ISTITUZIONALE DELLE LINEE GUIDA CONDIVISE PER LA PREVENZIONE DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

Lo scopo delle “Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina” è definire le raccomandazioni condivise sullo screening del carcinoma della cervice uterina tenendo presente che il Consiglio Europeo 2003 ha invitato i paesi membri a seguire le linee guida europee in merito ai programmi di screening, e che esistono linee guida europee pubblicate nel 2008 e aggiornate nel 2015. Esse hanno prodotto delle raccomandazioni sull’età di screening, sul test da adottare e sugli intervalli di screening per le donne con test negativo.

Per quanto riguarda la gestione delle donne con test positivo, inclusi i nuovi biomarkers che sono stati proposti per il triage, il follow-up delle lesioni individuate dallo screening e l’introduzione del vaccino post trattamento delle lesioni cervicali, le LLGG non entrano nel dettaglio o non affrontano affatto il problema.

Il GISCi ha ritenuto opportuno standardizzare i comportamenti clinici su questi temi poiché non esistono LLGG nazionali e internazionali di riferimento. Inoltre sono emerse nuove evidenze scientifiche che possono supportare LLGG specifiche su queste aree attualmente gestite a livello nazionale in modo disomogeneo e discordante.

Si è reso pertanto necessario produrre raccomandazioni *evidence based* sulle diverse fasi della prevenzione, aggiornate e condivise, da implementare nel contesto nazionale dei programmi di screening, seguendo la normativa, Legge 8 marzo 2017, n° 24 “*Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie*”.

Le Società Scientifiche accreditate presso il Ministero della Salute, interessate all’argomento, sono state formalmente invitate dal GISCi ad aderire alla stesura di linee guida condivise, precisando che il non interesse implicava l’esclusione di tre anni dal processo.

Società Scientifiche che hanno aderito alla proposta di stesura LG:

Otto società scientifiche sono state invitate e tutte hanno dato l’adesione mediante PEC (tenute in archivio dal gruppo di lavoro) e partecipano come componenti del Comitato Tecnico Scientifico (CTS):

- **AIO** Associazione Italiana Ostetricia, Presidente e partecipante Dott.ssa Roberta Giornelli;

- **AOGOI** Associazione Italiana Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri, Presidente Dott.ssa Elsa Viora, delegato Dott. Paolo Cristoforoni;
- **SIAPEC-IAP** Società Italiana Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica. Divisione Italiana dell'International Academy of Pathology, Presidente Dott. Mauro Truini, delegato Dott. Giovanni Negri;
- **SICi** Società Italiana di Citologia, Presidente e partecipante Dott.ssa Antonella Pellegrini;
- **SICPCV** Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale, Presidente Dott. Maggiorino Barbero, delegato Dott. Paolo Cattani;
- **SIGO** Società Italiana Ginecologia e Ostetricia, Presidente Prof. Giovanni Scambia, delegato Prof.ssa Rosa De Vincenzo;
- **SItI** Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Presidente Prof. Italo Francesco Angelillo, delegato Dott. Emanuele Torri;
- **SIV-ISV** Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology, Presidente Prof. Giorgio Palù, delegato Dott. Franco Maria Buonaguro;

Si fa presente che il GISCi aveva già lavorato sul processo di produzione di linee guida sullo screening della cervice uterina prima della nuova normativa, seguendo il metodo GRADE. Erano già stati identificati lo *scope*, le proposte di *PICO* e *outcome* ed effettuata la loro prioritizzazione; era già attivo un *Evidence Review Team* e una prima parte di raccomandazioni era già stata approvata da un Panel di esperti e dall'Assemblea GISCi e pubblicata sul sito.

In questa fase di transizione, pertanto, il CTS decide di utilizzare parte del lavoro già in corso e inquadralo nella procedura per le nuove raccomandazioni.

Primi Temi specifici proposti all'interno della LG:

- Vaccino post trattamento delle lesioni di alto grado cervicali;
- Follow-up post trattamento delle lesioni di alto grado cervicali;
- Biomarcatori nello screening cervicale con test HPV.

I criteri di prioritizzazione considerati nella scelta dei temi proposti sono stati:

- Variabilità delle pratiche professionali in Italia non giustificate dalle evidenze disponibili;
- Disuguaglianze di processi ed esiti assistenziali;
- Tipo e qualità delle evidenze disponibili;
- Costi elevati per il SSN di pratiche sanitarie ad alto impatto organizzativo o tecnologico;
- Istanze sociali e bisogni percepiti dalla popolazione;
- Mancanza di LLGG attuali, di elevata qualità metodologica, direttamente adattabili al contesto italiano su argomento rispondente ad uno o più punti precedenti.

Metodologia

Le linee guida seguono le fasi del processo per formulazione delle raccomandazioni previste dal “Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica” indicato dal CNEC (Centro Nazionale per L’Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure), incaricato dall’Istituto Superiore di Sanità.

Le Linee guida verranno aggiornate in caso di pubblicazione di Linee Guida Europee che richiedano un aggiornamento delle Linee guida nazionali sui temi specifici, in caso di richiesta diretta di aggiornamento da parte del Ministero della Salute, o ogni 3 anni tramite revisione della letteratura.

Organi e Funzioni

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

Si occupa di:

- definire la struttura del gruppo di produzione delle LG e determinare i ruoli, i compiti e le relazioni tra i vari gruppi coinvolti in conformità alla metodologia adottata dal CNEC
- delineare il budget e costi previsti
- contribuire alla definizione dello *scope*; *il CTS stabilisce* che lo *scope* e i PICO saranno definiti di volta in volta per ogni argomento/capitolo affrontato
- selezionare e reclutare i componenti del Panel di esperti, del Gruppo di Lavoro e i Referee esterni indipendenti
- definire la politica di identificazione e gestione del Conflitto di Interesse specifica per la LG

EVIDENCE REVIEW TEAM (ERT)

L'Evidence Review Team (ERT), valuta la qualità delle prove reperite in letteratura e produce le tabelle delle evidenze. I componenti dell'ERT sono definiti di volta in volta per ogni capitolo.

DEVELOPER

Il Developer ha il compito di redigere i verbali dei meeting, scrivere le raccomandazioni preliminari e finali. Può verificarsi l'eventualità che il Developer e il responsabile dell'ERT siano la stessa persona.

PANEL

- Definizione: gruppo consultivo indipendente, multidisciplinare, multiprofessionale, composto da esperti di contenuto, quali medici specialisti e generalisti, altri professionisti sanitari, esperti di bioetica. In ogni Panel devono essere presenti uno o due membri laici, cioè pazienti, familiari o *caregiver*, cittadini o membri del settore del volontariato con esperienza nella materia oggetto della LLGG

- La selezione dei componenti avviene in virtù della loro competenza professionale nel settore oggetto delle LLGG e partecipano ai lavori non come rappresentanti di una particolare organizzazione di stakeholder, ma come singoli professionisti, portando la loro esperienza e capacità di giudizio
- Metodo di reclutamento: i membri delle società scientifiche possono essere reclutati o attraverso selezione pubblica o tramite nomina

Il Panel è flessibile, secondo i suggerimenti del manuale operativo CNEC/ISS, il CTS costituisce diversi Panel ad *HOC* per i diversi argomenti delle linee guida, attingendo dal pool precostituito.

- Altri componenti del Panel: politici sanitari regionali o nazionali, o una figura con competenze manageriali, come un direttore di distretto o un direttore sanitario.

I pazienti inclusi nel Panel, anche se iscritti ad un'associazione, non possono rappresentare gli interessi dell'associazione ma devono partecipare ai lavori contribuendo con la loro esperienza personale

- All'interno del Panel si elegge un CHAIR: leader del Panel degli esperti, una figura “neutrale”, qualificata, autorevole e con esperienza nel coordinamento e nelle strategie che ottimizzano i processi di gruppo e nelle tecniche di raggiungimento del consenso; e un CO-CHAIR METODOLOGICO con forte competenza nelle metodologie di ricerca utilizzate in ambito di sviluppo di LLGG

Regole di lavoro

Le regole di lavoro definite dal CTS sono:

- I componenti del CTS devono essere sempre presenti agli incontri oppure deve essere presentata una delega
- Il numero e le modalità di svolgimento dei meeting saranno stabiliti in itinere. Si svolgeranno circa 2o3 incontri, online nelle fasi preliminari e/o preferibilmente in plenaria per la valutazione delle evidenze e la formulazione della raccomandazione
- Il tempo di lavoro per l'ERT è ancora da valutare, ma l'invio dei risultati della revisione al Panel deve essere almeno due settimane prima della plenaria, in modo che possa essere condiviso

- Nel caso in cui un panellista non firmi un documento di interesse COI o non partecipi ai meeting sarà escluso dalla lista di autori della raccomandazione specifica

Revisione esterna

La metodologia di revisione sistematica della letteratura e il processo di valutazione delle evidenze e di formulazione della raccomandazione da parte del panel di esperti verranno sottoposti a revisione esterna da parte di revisori esperti nel settore individuati dal Comitato Tecnico Scientifico.

La revisione ha la finalità di verificare la correttezza metodologica e la qualità del reporting delle fasi del processo.

I commenti emersi in fase di revisione saranno ridiscussi in plenaria con i membri del panel per votare in che modo integrarli nei documenti finali.

I commenti dei revisori e le risposte del panel verranno allegati alla documentazione inviata al SNLG.

RACCOMANDAZIONI SUL FOLLOW- UP POST TRATTAMENTO CIN2 E CIN3

“RACCOMANDAZIONE SU VACCINO POST-TRATTAMENTO DELLE LESIONI DI ALTO GRADO DELLA CERVICE UTERINA”

Scopo delle raccomandazioni sul “Follow up post trattamento CIN2 e CIN3”

Nelle "Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina" lo scopo viene definito indipendentemente per ogni capitolo. Lo scopo qui riportato è relativo al follow-up post trattamento.

Lo screening della cervice uterina ha come scopo la prevenzione del cervicocarcinoma attraverso l'individuazione e il trattamento delle lesioni pre-invasive, CIN2 (cervical intraepithelial neoplasia grade 2), CIN3 e AIS (adenocarcinoma in situ).

Il trattamento delle CIN2 e CIN3 tramite conizzazione, LEEP o diatermocoagulazione è conservativo della cervice e della funzione dell'organo, sebbene un aumento del rischio di parti pretermine ed aborti spontanei sia stato osservato nelle donne trattate (Kyrgiou 2016).

Il tasso di recidiva dopo trattamento in letteratura varia fra il 5% e il 10% (Arbyn 2017).

Lo scopo del follow up delle donne trattate per CIN2 e CIN3 è di individuare le recidive possibilmente ancora in una fase pre-invasiva per prevenire l'insorgenza di tumori invasivi.

I test di che possono essere utilizzati, sulla base delle precedenti linee guida e della ricerca più recente, sono il test HPV, il Pap test e la colposcopia.

In particolare verranno affrontate anche domande su interventi aggiuntivi (vaccinazione e genotipizzazione) proposti dal GDL e dall'assemblea nel momento della discussione plenaria.

Si affrontano poi le domande sul management delle donne positive al primo co-testing e per le quali non è stata individuata una lesione CIN2+.

Per le donne in cui sia stata individuata una lesione CIN2+ è raccomandato il trattamento sulla base delle linee guida di riferimento (LLGG Europee 2008) (Arbyn 2008). Per le scelte sulle procedure di trattamento si rimanda al manuale del secondo livello del GISCI e alle Linee guida europee.

Per il management delle donne ai successivi controlli si ritiene che possano essere sufficienti i criteri individuati dai primi 6 PICO, ovvero la donna rientra a screening dopo 2 co-testing negativi eseguiti a distanza di 12 mesi tra loro.

Per il management delle donne positive ai controlli successivi al primo si ritiene che possano essere applicati gli stessi criteri individuati con i PICO successivi ai primi 6 . Sulla base di questi criteri verrà definito il flow chart finale.

Popolazione bersaglio: Donne trattate per CIN2 o CIN3. Per il momento le raccomandazioni non riguardano le donne trattate per AIS.

Setting sanitario: screening.

Documenti esistenti:

Linee Guida Europee 2008 e aggiornamento 2015:

- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition. 2008. Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg. ISBN 978-92-79-07698-5 Available at: http://screening.iarc.fr/doc/ND7007117ENC_002.pdf

- Anttila A, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. 2015. Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg. doi: 10.2875/859507 Available at: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a41a4c40-0626-4556-af5b-2619dd1d5ddc>

Prime 6 Raccomandazioni GISCI per il follow-up post trattamento CIN2 e CIN3 riportate nel capitolo 5 del: Gruppo trasversale GISCI sul follow-up dopo trattamento. Utilizzo del test HPV-HR nel triage delle ASC-US, delle LSIL in donne con più di 35 anni, nel follow-up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow-up dopo trattamento delle lesioni CIN2-3: aggiornamento 2018. 2018 Available at: http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test_HPV-HR_2018_def2.pdf

Gruppo di lavoro GISCI 1° livello 'HPV test: formazione e valutazione degli indicatori di qualità'. Raccomandazioni sul test hr-HPV come test di Screening Primario. 2017 Available at: http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Raccomandazioni_test_hr-hpv_2017.pdf

Gruppo di lavoro GISCI 'Approfondimenti diagnostici e trattamento'. Manuale del 2° livello. Raccomandazioni per la qualità nella diagnosi, terapia e follow up delle lesioni cervicali, nell'ambito dei programmi di screening. 2010 Available at: http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/Manuale_del_II_Livello.pdf

Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. Gestione della paziente con Pap test anormale. Linee guida Edizione 2006. Available at: <http://www.colposcopiaitaliana.it/pdf07/Linee-Guida-2006.pdf>

Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Apr;17(5 Suppl1):S1-S27. doi: 10.1097/LGT.0b013e318287d329

Costituzione del panel:

- CO-CHAIR METODOLOGICO: Paolo Giorgi Rossi
- CHAIR: Paola Garutti
- COMPONENTI DEL PANEL: un Panel di esperti specifico per la raccomandazione (tabella 1) è stato designato dal CTS, dopo aver valutato le dichiarazioni del conflitto di interesse.

I membri del panel sono stati scelti per rappresentare tutte le professioni coinvolte, le specializzazioni, i ruoli in ambito di pratica clinica e di ricerca, i decisori e i pazienti, con un'attenzione a coprire diverse aree geografiche del Paese.

Si fa presente che una delle due pazienti individuate e invitate non ha potuto partecipare alle plenarie mentre l'altra ha accettato e partecipato alla seconda plenaria e ai lavori successivi.

Tutti i professionisti presenti e gli assenti invitati hanno firmato il documento di impegno e del conflitto di interessi.

Nome	Affiliazione/Ruolo
Elena Burroni	Biologo Molecolare, S.C. Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica, Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Andrea Ciavattini	Professore Ordinario-Ginecologo, Direttore Clinica Ostetrica e Ginecologica Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche-Facoltà di Medicina e Chirurgia- Università Politecnica delle Marche, Ancona
Danilo Cereda	Medico-Epidemiologo Igienista, Welfare General Directorate Regione Lombardia, Milano
De Nuzzo Maria Anna	Medico -Ginecologo, Referente secondo livello screening, USL Romagna
Prassede Foxi	Biologo-Citologo, Servizio di Anatomia Patologica Pistoia-Pescia, USL Toscana centro
Maurella Gavazza	Ostetrica, USL Toscana centro
Alessandro Ghelardi	Medico -Ginecologo, Ginecologia e Ostetricia Ospedale di Massa, USL Toscana Nord Ovest
Giancarlo Icardi	Professore Ordinario-Igiene Generale e Applicata, Dipartimento Scienze Della Salute - Università degli studi di Genova

Lisa Lelli	Medico-Ginecologo, Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Domenico Martinelli	Medico-Igienista, Università degli Studi di Foggia- AOU "Ospedali Riuniti di Foggia"- Gruppo Operativo Screening Regione Puglia
Massimo Origoni	Professore Associato-Ginecologo, Università Vita-Salute San Raffaele-IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
Maria Grazia Pascucci	Medico-Pediatra di Comunità, Regione Emilia-Romagna-in distacco da USL Romagna
Mario Preti	Professore Associato-Ginecologo, Dipartimento di Scienze Chirurgiche-Università degli studi di Torino
Antonio Perino	Medico-Ginecologo, Direttore dell'Unità Operativa Ginecologia e Ostetricia-Ospedale Riuniti Villa Sofi, Università degli Studi di Palermo
Raffaella Ribaldone	Medico-Ginecologo, Ospedale Maggiore di Carità, Novara
Francesco Sopracordevole	Medico-Ginecologo Oncologo, Centro di riferimento Oncologico CRO, IRCCS di Aviano
Maria Lina Tornesello	Biologo, Istituto nazionale Tumori IRCCS "Fondazione Pascale", Napoli
Gianluigi Taddei	Medico-Anatomopatologo, Synlabmed - Toscana
Galliano Tinacci	Medico-Anatomopatologo, Direttore del Servizio di Anatomia Patologica Pistoia-Pescia-USL Toscana centro
Maria Concetta Tufi	Medico-Ginecologo, Responsabile programma di screening, ASL Roma 6
Manuel Zorzi	Medico-Epidemiologo, Aziendazero, Padova
Serena Matarese	Componente Laico-Paziente con condizione

Tabella 1. *Composizione del panel per la raccomandazione sull'uso del vaccino nel post trattamento. Il Dott. Cereda ha partecipato tramite videochiamata*

Costituzione dell'Evidence Review Team

Vista la presenza di un ERT che ha già lavorato per le prime 6 raccomandazioni sul follow up post trattamento del GISCi, l'ERT per questa raccomandazione è stato costituito dal CTS integrando il gruppo pre-esistente, Francesco Venturelli (Coordinatore e *Developer*), Anna Iossa, Carmen Beatriz Visioli, Paolo Giorgi Rossi, con la dottoressa Ilaria Ghini.

Revisione Sistemática

Protocollo

Il protocollo della revisione sistemática è stato registrato su PROSPERO - International prospective register of systematic reviews del National Institute for Health Research con ID CRD42019135870 (Ilaria Ghini, Francesco Venturelli, Paolo Giorgi Rossi, Anna Iossa, Paola Garutti. HPV vaccination and the risk of clinical disease recurrence in women treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2 or CIN3).

PROSPERO 2019 CRD42019135870 Available from:

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019135870)¹

PICO Revisione Sistemática

Popolazione: donne trattate per CIN2 o CIN3

Intervento: vaccino anti-HPV (2-, 4-, 9-valente), includendo ciclo completo di vaccinazione con 3 dosi e cicli di vaccinazione parziali

Comparatore: no vaccino

Outcomes prioritizzati nella fase di scoping:

- Incidenza cancri invasivi (Rating: CRITICO)
- Incidenza CIN2 e CIN3 (Rating: CRITICO)
- Esiti di Sicurezza (Proposti in fase di prioritizzazione)

Si precisa che tutti gli outcome proposti in fase di prioritizzazione sono stati inclusi e nessun è stato escluso.

¹ Ad integrazione del protocollo registrato, su suggerimento dei revisori esterni discusso in plenaria con i membri del panel in data 17/01/2020 si specifica quanto segue:

- Condition or domain being studied: il numero di lesioni cervicali identificate all'interno dei programmi di screening in Italia emergono dai dati del Report 2017 dell'Osservatorio Nazionale Screening; le stime di lesioni identificate nello screening spontaneo sono invece stati calcolati a partire della coperture di screening spontaneo riportati dalla Sorveglianza PASSI. Entrambe le fonti sono citate nel background della Evidence-To-Decision table.
- Participants/population: la popolazione oggetto del PICO comprende donne sottoposte a screening e con diagnosi di lesioni CIN2+ sia all'interno dello screening organizzato che nello screening spontaneo.
- Participants/population: per outcome di sicurezza si intendono gli eventi avversi e gli outcome di sicurezza relativi all'intervento, cioè alla vaccinazione anti-HPV.
- Intervention: gli esiti verranno riportati in maniera stratificata in base al momento della vaccinazione anti-HPV, precedente o successiva il trattamento della lesione cervicale.

Strategia di ricerca

<p>MEDLINE ((vaccination* OR vaccine* OR vaccinating) AND (HPV OR human papillomavirus)) OR "Papillomavirus Vaccines"[MeSH] OR papillomavirus vaccine* OR HPV vaccine* AND (high-grade cervical intraepithelial neoplasia OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh] OR CIN) AND (treatment OR secondary prevention OR therapy OR surg* OR recurren*) Filters: 2006-</p>
<p>EMBASE 'Wart virus vaccine'/exp OR papillomavirus vaccine* OR HPV vaccine* OR ((vaccination* OR vaccine* OR vaccinating) AND (HPV OR human papillomavirus)) AND 'uterine cervix carcinoma in situ'/exp OR high-grade cervical intraepithelial neoplasia OR CIN AND (treatment OR secondary prevention OR therapy OR surg* OR recurren*)</p>
<p>COCHRANE LIBRARY ((vaccination* OR vaccine* OR vaccinating) AND (HPV OR human papillomavirus)) OR papillomavirus vaccine* OR HPV vaccine* in Record Title AND (high-grade cervical intraepithelial neoplasia OR CIN) in Title Abstract Keyword AND (treatment OR secondary prevention OR therapy OR surg* OR recurren*) in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)</p>
<p>SCOPUS (TITLE-ABS-KEY (((vaccination* OR vaccine* OR vaccinating) AND (hpv OR human AND papillomavirus)) OR papillomavirus AND vaccine* OR hpv AND vaccine*) AND TITLE-ABS-KEY (high-grade AND cervical AND intraepithelial AND neoplasia OR cin) AND TITLE-ABS-KEY (treatment OR secondary AND prevention OR therapy OR surg* OR recurren*))</p> <p>Ricerca aggiornata a Maggio 2019.</p>

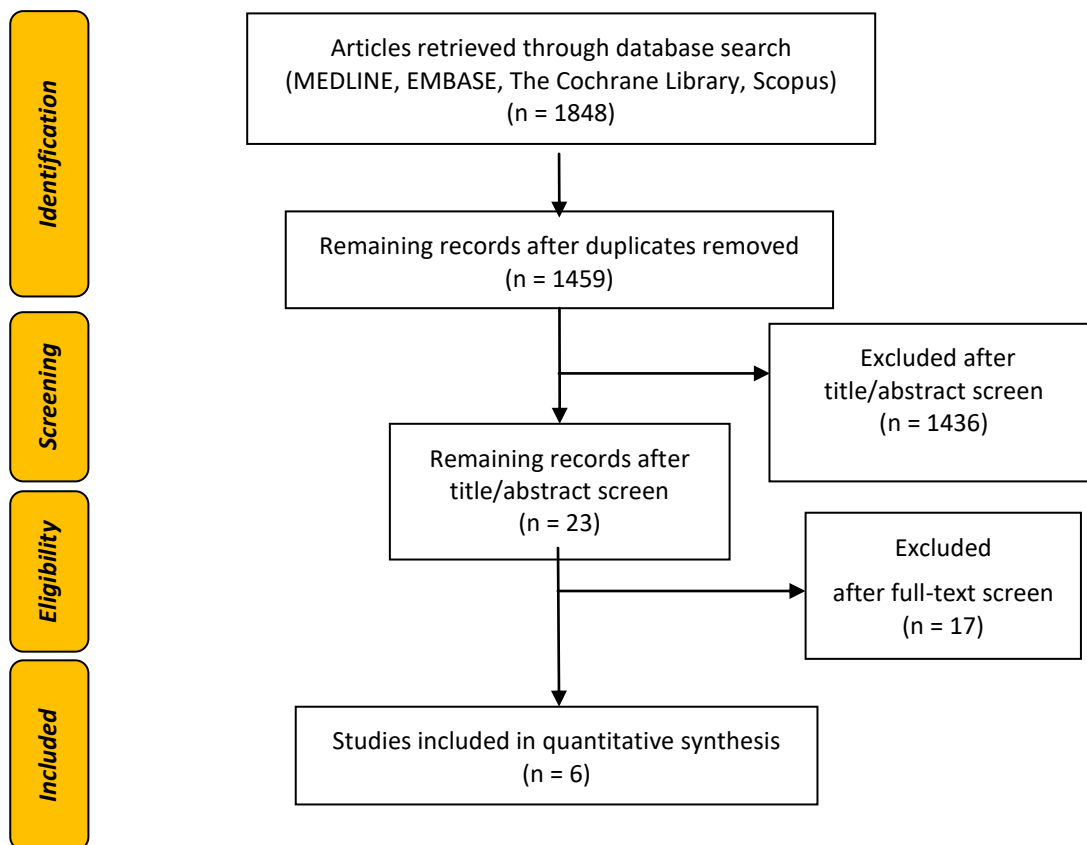


Figura 1 PRISMA flow chart del processo di selezione degli studi.

Sinossi degli studi inclusi:

Autore anno	Vaccino	Disegno	Analisi	Allocazione gruppo	Popolazione	Dimensione campione	Mediana follow up	Timing vaccino
Joura 2012	4-valente	RCT	retrospettiva	random	15-26 anni Follow-up inizia 2 mesi post tratt.	587v 763c	16 mesi	pre-diagnosi CIN
Kang 2013	4-valente	coorte	retrospettiva	preferenza	20-45 anni disease-free a 6 mesi post tratt.	360v 377c	42 mesi	post-trattamento
Garland 2016	2-valente	RCT	retrospettiva	random	15-25 anni disease-free a 2 mesi post tratt.	190v 264c	<24 mesi	pre-diagnosi CIN
Hildesheim 2016	2-valente	RCT	retrospettiva	random	18-25yo Lesioni associate a nuove infezioni post tratt	142v 169c	27 mesi	pre-diagnosi CIN
Ghelardi 2018	4-valente	coorte	prospettico	preferenza	<45 anni disease-free a 6 mesi post tratt.	174v 176c	36 mesi	post-trattamento -
Pieralli 2018	4-valente	RCT	prospettico	random	<45 anni disease-free e HPV-neg a 3 mesi post tratt.	89v 89c	36 mesi per tutti	post-trattamento

Tabella 2. Caratteristiche degli studi inclusi.

La sintesi delle evidenze è riportata nella Parte 2: evidenze e raccomandazione.

Valutazione del rischio di bias negli studi inclusi:

Garland 2016

Metodi	RCT
Popolazione	Donne trattate per CIN2+ disease free a 2 mesi dal trattamento
Intervento	vaccino bivalente pre trattamento
Outcomes	CIN2+; CIN1+, VIN1/VaIN1+, cytologically predicted low grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) and high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) - 60 days or more post-surgery; all HPV and HPV 16/18 related
Note	follow up mediano < 24 mesi

Rischio di bias	Motivazioni per il giudizio
Random sequence generation (selection bias) LOW	"...with an internet-based centralised randomisation system. " da Pavoonen 2007 10.1016/S0140-6736(07)60946-5
Allocation concealment (selection bias) LOW	"...with an internet-based centralised randomisation system. " da Pavoonen 2007 10.1016/S0140-6736(07)60946-5
Blinding of participants and personnel (performance bias) LOW	Utilizzo di Vaccino anti Epatite A come placebo
Blinding of outcome assessment (detection bias) LOW	"All CIN endpoints were confirmed by an expert histopathology review panel that was blinded to vaccine status, HPV DNA status before biopsy, and cytology reports." da Pavoonen 2007 10.1016/S0140-6736(07)60946-5
Incomplete outcome data (attrition bias) LOW	No missing outcome data
Selective reporting (reporting bias) LOW	Post hoc analysis of RCT, NCT00122681, The study protocol is available and all of the study's pre-specified (primary and secondary) outcomes that are of interest in the review have been reported in the pre-specified way
Other bias UNCLEAR	Sponsors and collaborators: GlaxoSmithKline; Study Director: GSK Clinical Trials; GlaxoSmithKline

Joura 2012

Metodi	RCT
Popolazione	Donne trattate per CIN2+ disease free a 2 mesi dal trattamento
Intervento	Vaccinazione quadrivalente pre trattamento
Outcomes	CIN2+, CIN1+
Note	Follow up mediano 16 mesi

Risk of Bias	Motivazioni per il giudizio
Random sequence generation (selection bias) LOW	<p>“A computer-generated randomized allocation schedule provided by the statistician and an interactive voice response system were used to randomize subjects”</p> <p>Future I https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa061760/suppl_file/nejm_garland_1928sa1.pdf</p> <p>Future II https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa061741/suppl_file/nejm_villa_1915sa1.pdf</p>
Allocation concealment (selection bias) LOW	See below
Blinding of participants and personnel (performance bias) LOW	Use of placebo in both https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa061760 ; https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa061741
Blinding of outcome assessment (detection bias) LOW	<p>“All biopsy specimens were processed independently to avoid contamination of HPV DNA and were read in a blinded fashion first for clinical management by pathologists at the central laboratory, then for end-point adjudication by a panel of four gynecologic pathologists,” Future I https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa061760</p> <p>“End-point assignment was based on the blinded consensus diagnosis of at least two pathologists.” Future II https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa061741</p>
Incomplete outcome data (attrition bias) UNCLEAR	In Table 2 results on CIN2+ and on CIN1+ are reported on 474 women in vaccinated women (instead of on the total number of treated women 587, -19%) and on 592 women in non vaccinated (instead of on the total number of 763, -28%).
Selective reporting (reporting bias) LOW	Protocols available and coherent with reported outcomes. (Trial registrations NCT00092521 and NCT00092534)
Other bias UNCLEAR	Sponsored by FUTURE I (Merck),

Hildesheim 2016

Metodi	RCT
Popolazione	Donne trattate per CIN2+ HPV – post trattamento (new infections)
Intervento	Vaccinazione bivalente pre-trattamento
Outcomes	CIN2+, HSIL+, LSIL+, LSIL+ persistente
Note	Follow up mediano 27 mesi

Rischio di Bias	Motivazioni per il giudizio
Random sequence generation (selection bias) LOW	“Randomization (1:1) occurred in a masked fashion at the field site at the time the participant received her first vaccine dose. To allow for this, a range of vaccine ID numbers were randomly assigned to two groups by the Data Management Center” (Herrero 2008; 10.1016/j.vaccine.2008.07.002)
Allocation concealment (selection bias) LOW	The allocation is based on the randomisation in the main RCT (Herrero 2008; 10.1016/j.vaccine.2008.07.002) “Randomization (1:1) occurred in a masked fashion at the field site at the time the participant received her first vaccine dose.”
Blinding of participants and personnel (performance bias) LOW	Use of Hepatitis A vaccine in control group to keep the blinding of participants. (Herrero 2008; 10.1016/j.vaccine.2008.07.002)
Blinding of outcome assessment (detection bias) UNCLEAR	“...blinded, active follow-up of participants over 4 years after vaccination.” (Hildesheim 2016)
Incomplete outcome data (attrition bias) LOW	Same and small number of lost at follow up (9 per arm). (Hildesheim 2016)
Selective reporting (reporting bias) LOW	Protocol of Herrero 2008 available and coherent with reported outcomes (NCT00128661)
Other bias UNCLEAR	GlaxoSmithKline Biologicals (GSK) provided vaccine and support for aspects of the trial associated with regulatory submission needs of the company under a Clinical Trials Agreement (FDA BB-IND 7920) during the four-year, randomized blinded phase of our study. John T. Schiller and Douglas R. Lowy report that they are named inventors on US Government-owned HPV vaccine patents that are licensed to GlaxoSmithKline and Merck and for which the National Cancer Institute receives licensing fees.

Ghelardi 2018

Metodi	Coorte prospettico
Popolazione	Donne trattate per CIN2+ disease free a 6 mesi dal trattamento
Intervento	Vaccinazione quadrivalente post trattamento (1° dose un mese dopo LEEP)
Outcomes	CIN2+
Note	Follow up mediano 36 mesi

Rischio di Bias	Motivazioni per il giudizio
Random sequence generation (selection bias) HIGH	Non randomizzato
Allocation concealment (selection bias) HIGH	Assegnazione sulla base dell'accettazione del vaccino da parte delle donne
Blinding of participants and personnel (performance bias) LOW	Lo studio è in aperto ma ciò dovrebbe impattare limitatamente sul performance bias
Blinding of outcome assessment (detection bias) LOW	Lo studio è in aperto ma ciò dovrebbe impattare limitatamente sul detection bias
Incomplete outcome data (attrition bias) HIGH	Le donne perse al follow up sono il 30% nel braccio delle vaccinate e il 36% nel braccio delle non vaccinate.
Selective reporting (reporting bias) LOW	Nonostante il protocollo non sia disponibile gli outcome principali sono riportati. (CIN2+)
Other bias LOW	None

Kang 2013

Metodi	Coorte retrospettivo
Popolazione	Donne trattate per CIN2+ disease free a 3 mesi dal trattamento
Intervento	Vaccinazione quadrivalente post trattamento (1° dose 1 settimana dopo leep)
Outcomes	CIN2+
Note	Follow up mediano 46 mesi

Rischio di Bias	Motivazioni per il giudizio
Random sequence generation (selection bias) HIGH	Non randomizzato.
Allocation concealment (selection bias) HIGH	Assegnazione sulla base dell'accettazione del vaccino da parte delle donne
Blinding of participants and personnel (performance bias) LOW	Lo studio è in aperto ma ciò dovrebbe impattare limitatamente sul performance bias
Blinding of outcome assessment (detection bias) LOW	Lo studio è in aperto ma ciò dovrebbe impattare limitatamente sul detection bias
Incomplete outcome data (attrition bias) LOW	Non sembrano esserci dati missing al follow up
Selective reporting (reporting bias) LOW	Nonostante il protocollo non sia disponibile gli outcome principali sono riportati. (CIN2+)
Other bias LOW	None

Pieralli 2018

Metodi	RCT
Popolazione	Donne trattate per CIN2+ disease and HPV free a 3 mesi dal trattamento
Intervento	Vaccinazione quadrivalente post trattamento (1° dose a 3 mesi post trattamento)
Outcomes	CIN2+, CIN1+, Pap test +
Note	Follow up mediano 36 mesi.

Rischio di Bias	Motivazioni per il giudizio
Random sequence generation (selection bias) LOW	The randomized numbers were assigned in an unreadable computer file by clinicians and biologists.
Allocation concealment (selection bias) LOW	The investigator could open the file only after the enrolled patients were entered and accepted.
Blinding of participants and personnel (performance bias) LOW	“the study was not blind to the placebo, thus the patients who provided the consent were aware of being selected for either of the two different groups.” No blinding or incomplete blinding, but the review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding;
Blinding of outcome assessment (detection bias) LOW per CIN2+ e CIN1+; HIGH per Pap test +	No blinding or incomplete blinding, but the review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding;
Incomplete outcome data (attrition bias) LOW	No missing data at follow up
Selective reporting (reporting bias)	Study protocol not available
Other bias LOW	None

Bibliografia

Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Jul 28;354:i3633. doi: 10.1136/bmj.i3633. Review.

Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghani S, Petry KU, Leeson S, Bergeron C, Nieminen P, Gondry J, Reich O, Moss EL. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):1665-1679. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30700-3.

Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition. 2008. Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg. ISBN 978-92-79-07698-5 Available at: http://screening.iarc.fr/doc/ND7007117ENC_002.pdf

Studi inclusi nella revisione sistematica:

Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, Huh WK, Sings HL, James MK, Haupt RM; FUTURE I and II Study Group. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2012 Mar 27;344:e1401. doi: 10.1136/bmj.e1401.

Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Apter D, Castellsagué X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Limson G, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, de Carvalho NS, Germar MJ, Peters K, Del Rosario-Raymundo MR, Catteau G, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2016 Dec 15;139(12):2812-2826. doi: 10.1002/ijc.30391.

Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, Wacholder S, Schussler J, Rodriguez AC, Porras C, Schiffman M, Sidawy M, Schiller JT, Lowy DR, Herrero R; Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Aug;215(2):212.e1-212.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.021.

Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, Cariti G, Scarselli G, Petraglia F, Ghelardi A. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Dec;298(6):1205-1210. doi: 10.1007/s00404-018-4926-y.

Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol*. 2013 Aug;130(2):264-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.050.

Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, Svelato A, Bertacca G, Lombardi S, Joura EA. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*. 2018 Nov;151(2):229-234. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.08.033.

Studi esclusi dalla revisione sistematica:**Per intervento:**

Alvarez, R. D., et al. (2016). "A pilot study of pNGVL4a-CRT/E7(detox) for the treatment of patients with HPV16 + cervical intraepithelial neoplasia 2/3 (CIN2/3)." *Gynecologic Oncology* 140(2): 245-252.

Byun, J. M., et al. (2018). "Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia." *Medicine (United States)* 97(51).

Ebisch, R. M. F., et al. (2017). "Long-lasting increased risk of human papillomavirus-related carcinomas and premalignancies after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: A population-based cohort study." *Journal of Clinical Oncology* 35(22): 2542-2550.

Grześ, B., et al. (2011). "Minimally invasive surgery with the complementing immunotherapy in the treatment of intraepithelial neoplasia of cervix in women of child-bearing age." *Onkologia Polska* 14(3): 125-130.

Huh, W. K., et al. (2014). "Phase I evaluation of therapeutic HPV16 E7 vaccination before resection of HPV16+ CIN2/3." *Gynecologic Oncology* 133: 28-29.

Humeau, L., et al. (2014). "DNA vaccine VGX-3100 with electroporation induces regression of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and clears HPV infection with robust T cell responses: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase II trial." *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*; 2(Suppl 3): O17.

Per tipo di studio (abstract/commentary/case report/studi non comparativi):

Ebisch, R., et al. (2017). "Long-lasting increased risk of HPV-related carcinomas and premalignancies after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: A population-based cohort study." *International journal of gynecological cancer* 27: 57.

Gargano, J., et al. (2018). "Effectiveness of human papillomavirus (HPV) vaccine against HPV16/18-positive high-grade cervical lesions." *Journal of Lower Genital Tract Disease* 22(2): S8.

Giannella, L., et al. (2015). "Outcome of nonpersonalized human papillomavirus vaccinations during postconization follow-up: A report of two cases." *Journal of Reproductive Medicine* 60(5): 455-457.

Huh, W. K. (2013). "HPV vaccination in women treated for CIN2/3: it's still all about prevention." *Gynecol Oncol* 130(2): 255-256.

Kim, S., et al. (2013). "Efficacy of the human papillomavirus vaccination in women aged 20-45 years with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by loop electrosurgical excision procedure." *Gynecologic Oncology* 130(1): e15-e16.

Museridze, N., et al. (2011). "Results of vaccination by "gardasil" after laser vaporization and conisation in reproductive age patients with HSIL (open controlled trial)." *International journal of gynecological cancer* 21(11): 58.

Paavonen, J. (2014). "Prior HPV vaccination prevents recurrence of cervical dysplasia after conization." *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 19: S36-S37.

Paek, J., et al. (2016). "Pattern of high-risk HPV viral load after quadrivalent HPV vaccination in patients treated by conization." *International journal of gynecological cancer* 26: 422.

Şenol, T., et al. (2016). "Efficacy of quadrivalent HPV vaccine for vulvar condyloma recurrence." *Turk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 19(2): 15-18.

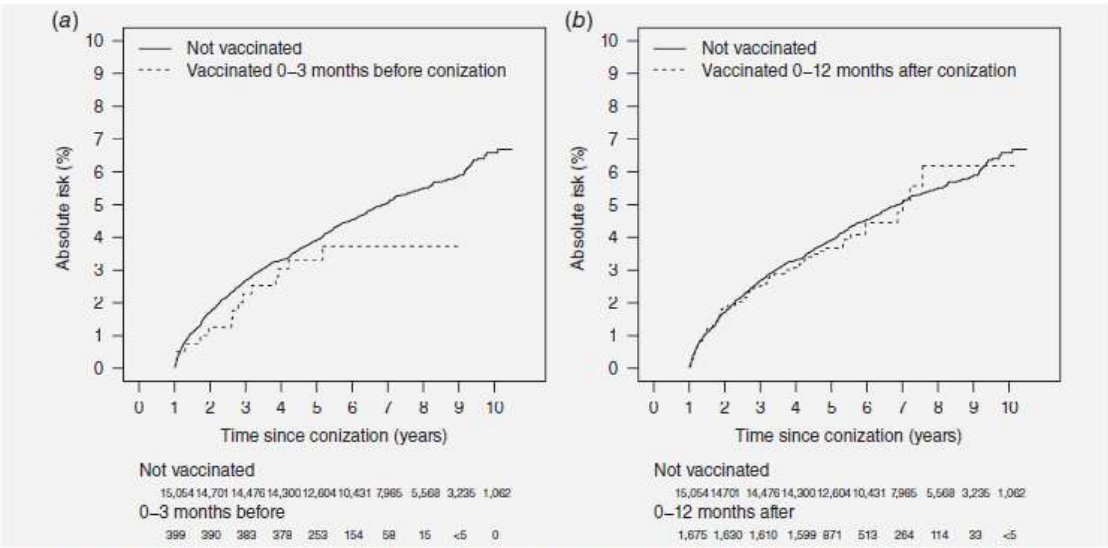
Smith, B. Q., et al. (2016). "A pilot study of pNGVL4a-CRT/E7 (detox) in conjunction with imiquimod for patients with HPV 16 + cervical intraepithelial neoplasia 2/3." *Gynecologic Oncology* 141: 62.

Volodko, N., et al. (2016). "The vaccination with bivalent HPV vaccine cervarix after electrosurgical conization prevents the recurrent HPV infection in patients with high grade cervical intraepithelial neoplasia." *International journal of gynecological cancer* 26(2): 76.

ALLEGATO 2 – COMMENTI REVISORI ESTERNI E RISPOSTE PANEL IN PLENARIA 17/01/2020

Reviewer	Argomento	Commento	Cambiamenti fatti/ risposte Panel in plenaria 17/01/2020
PB	Metodo LLGG	E' possibile sapere, se non i nomi, almeno il numero di Società invitate che non hanno aderito alla proposta di stesura in comune delle Linee Guida? Questo farebbe comprendere il grado di attenzione e compattezza del mondo scientifico, e darebbe – in caso di numeri molto bassi di società che hanno rifiutato – ancora più valore al lavoro.	I nomi sono stati riportati nella parte 1 pag 3 del documento.
PB	Metodo LLGG scoping	<p>Spiegare cos'e' un co-testing e come /perche' e' effettuato. non mi e' chiaro se queste linee guida devono essere per esperti del settore o per lettura da parte di qualunque medico/operatore sanitario interessato. Se e' valida quest'ultima ipotesi (come mi parrebbe piu' logico) mi sembra che il testo dia per scontati troppi elementi. si dovrebbe partire dal presupposto che tutte le sigle e tutti i termini inusuali per i non addeetti – come co-testing - vanno spiegati in dettaglio la prima volta che si usano.</p> <p>Spiegare cosa significa 'secondo livello'</p> <p>Insieme di dati non intelleggibili se non a un ristretto gruppo di esperti. mi nasce una domanda ricorrente: a chi sono indirizzate queste raccomandazioni? a chi parla un linguaggio 'da iniziati' quindi a pochi esperti, o si tratta di linee guida potenzialmente interessanti e leggibili da parte di qualsiasi operatore sanitario?? In quest'ultimo caso dovrebbe essere fatto uno sforzo per spiegare con linguaggio semplice cosa sia un detection rate, cosa sia un referral rate, etc...</p> <p>Spiegare in cosa si differenzia dallo screening organizzato</p>	Il Panel ha deciso di preparare un glossario per l'intero set di raccomandazioni e di preparare un "Plain language summary" delle raccomandazioni. Questa attività richiede la collaborazione con esperti di comunicazione e verrà effettuata su un set di raccomandazioni più numerosi per maggiore efficienza.
SDA	Metodo LLGG	Rispetto a quanto richiesto dalla procedura ho riscontrato l'assenza nel panel di due membri rappresentanti i pazienti, come richiesto nel paragrafo 1.5 del Manuale Metodologico ISS.	Era già specificato
SDA	Metodo GRADE	Suggerisco di riportare in maggiore dettaglio la fase di prioritizzazione degli outcome, al fine di dare	Non ci sono outcome

ALLEGATO 2 – COMMENTI REVISORI ESTERNI E RISPOSTE PANEL IN PLENARIA 17/01/2020

	PICO	evidenza anche degli outcome non prioritizzati.	non prioritizzati, aggiunta nota
PB	PICO	Ciclo completo con 3 dosi o anche vaccinazione parziale con meno dosi? In che tempi?	Aggiunta nota
SF	Evidenze efficacia	<p>DESIRABLE EFFECTS (PG 7). La risposta « LARGE » si basa su Joura, Garland, Ghelardi e Kang che, peraltro hanno ampi margini di incertezza e qualche problema di rappresentatività (molte giovani donne, come notate anche voi). L'ultimo ottimo lavoro danese (Sand et al, IJC, 2019, che allego) suggerisce una protezione molto più ridotta: Hazard Ratio aggiustato per numerosi confondenti: 0.86, 95% CI: 0.67-1.09).</p>  <p>Figure 1. Absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse during follow-up for women not vaccinated in relation to conization and women vaccinated 0–3 months before (a) and 0–12 months after conization (b). Follow-up starts 1 year after conization. The number of women at risk is given in the risk-tables below each panel.</p>	<p>Il Panel ha valutato in plenaria le nuove evidenze riportate dal revisore.</p> <p>Sono state riportate in esteso nelle considerazioni aggiuntive, ma si è deciso di non aggiornare la revisione sistematica.</p> <p>Il panel ha rivalutato e confermato la direzione e l'entità dei benefici in plenaria senza ricorrere a una nuova votazione.</p>

ALLEGATO 2 – COMMENTI REVISORI ESTERNI E RISPOSTE PANEL IN PLENARIA 17/01/2020

		<p>Table 2. Hazard ratio of CIN2+ for women vaccinated in relation to conization compared to unvaccinated women treated with conization. Follow-up starts 12 months after conization</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>No. of women¹</th> <th>Follow-up time, pyrs</th> <th>Women diagnosed with CIN2+, N</th> <th>Unadjusted HR (95% CI)</th> <th>Adjusted² HR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Unvaccinated women</td> <td>15,054</td> <td>91,448</td> <td>777</td> <td>1 (ref)</td> <td>1 (ref)</td> </tr> <tr> <td>Women vaccinated 3 months before to 12 months after conization</td> <td>2,074</td> <td>9,191</td> <td>82</td> <td>0.93 (0.74–1.17)</td> <td>0.86 (0.67–1.09)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Attained age</td> </tr> <tr> <td>17–25 years</td> <td>564</td> <td>871</td> <td>15</td> <td>0.92 (0.52–1.62)</td> <td>0.81 (0.46–1.43)</td> </tr> <tr> <td>26–35 years</td> <td>1,588</td> <td>5,581</td> <td>47</td> <td>0.95 (0.70–1.29)</td> <td>0.90 (0.67–1.25)</td> </tr> <tr> <td>≥36 years</td> <td>805</td> <td>2,738</td> <td>20</td> <td>0.84 (0.53–1.31)</td> <td>0.80 (0.50–1.26)</td> </tr> <tr> <td>Women vaccinated 0–3 months before conization</td> <td>399</td> <td>1813</td> <td>14</td> <td>0.81 (0.48–1.38)</td> <td>0.77 (0.45–1.32)</td> </tr> <tr> <td>Women vaccinated 0–12 months after conization</td> <td>1,675</td> <td>7,378</td> <td>68</td> <td>0.96 (0.75–1.24)</td> <td>0.88 (0.67–1.14)</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹Note that number of women according to attained age sums to more than total number of vaccinated women, since each woman may contribute to more than one age category. ²Adjusted for age at conization, histology on the cone, year of conization, repeat conization and new CIN2+ lesions diagnosed within 12 months after index cone and education level of the mothers of the women. Abbreviations: CIN2+, cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse; HR, hazard rate ratio; CI, confidence interval; pyrs, person-years.</p>		No. of women ¹	Follow-up time, pyrs	Women diagnosed with CIN2+, N	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted ² HR (95% CI)	Unvaccinated women	15,054	91,448	777	1 (ref)	1 (ref)	Women vaccinated 3 months before to 12 months after conization	2,074	9,191	82	0.93 (0.74–1.17)	0.86 (0.67–1.09)	Attained age						17–25 years	564	871	15	0.92 (0.52–1.62)	0.81 (0.46–1.43)	26–35 years	1,588	5,581	47	0.95 (0.70–1.29)	0.90 (0.67–1.25)	≥36 years	805	2,738	20	0.84 (0.53–1.31)	0.80 (0.50–1.26)	Women vaccinated 0–3 months before conization	399	1813	14	0.81 (0.48–1.38)	0.77 (0.45–1.32)	Women vaccinated 0–12 months after conization	1,675	7,378	68	0.96 (0.75–1.24)	0.88 (0.67–1.14)	
	No. of women ¹	Follow-up time, pyrs	Women diagnosed with CIN2+, N	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted ² HR (95% CI)																																																				
Unvaccinated women	15,054	91,448	777	1 (ref)	1 (ref)																																																				
Women vaccinated 3 months before to 12 months after conization	2,074	9,191	82	0.93 (0.74–1.17)	0.86 (0.67–1.09)																																																				
Attained age																																																									
17–25 years	564	871	15	0.92 (0.52–1.62)	0.81 (0.46–1.43)																																																				
26–35 years	1,588	5,581	47	0.95 (0.70–1.29)	0.90 (0.67–1.25)																																																				
≥36 years	805	2,738	20	0.84 (0.53–1.31)	0.80 (0.50–1.26)																																																				
Women vaccinated 0–3 months before conization	399	1813	14	0.81 (0.48–1.38)	0.77 (0.45–1.32)																																																				
Women vaccinated 0–12 months after conization	1,675	7,378	68	0.96 (0.75–1.24)	0.88 (0.67–1.14)																																																				
SDA	Evidenze efficacia	<p>A mio parere, esistono delle ambiguità circa il setting di cura di applicazione della raccomandazione. In alcune sezioni del protocollo e del documento si fa riferimento al contesto dello screening organizzato, mentre nelle valutazioni del panel ci sono riferimenti anche allo screening opportunistico. Una definizione più chiara di questo aspetto sarebbe anche necessaria per una valutazione più puntuale dell'indirectness degli studi inclusi (inoltre, metà degli studi inclusi nella review hanno un'età target inferiore a quella prevista negli screening organizzati).</p>	<p>Il setting per cui le Igg sono state pensate è riportato nella presentazione del quesito. Si è specificato meglio che la raccomandazione è stata valutata per lo screening organizzato, ma non ci sono motivi perché la raccomandazione non sia valida anche in setting opportunistico.</p> <p>Il giudizio sull'indirectness delle evidenze tiene conto</p>																																																						

ALLEGATO 2 – COMMENTI REVISORI ESTERNI E RISPOSTE PANEL IN PLENARIA 17/01/2020

			della diversa popolazione e del diverso intervento (vaccinazione pre-trattamento per alcuni studi).
--	--	--	---

ALLEGATO 2 – COMMENTI REVISORI ESTERNI E RISPOSTE PANEL IN PLENARIA 17/01/2020

SDA	Evidence to decision/ Cost-effectiveness	<p>Se la direzione della raccomandazione emessa dal panel è, a mio parere, interamente sostanziata dalle evidenze e dalle considerazioni espresse, alcuni elementi dell'evidence-to-decision necessitano di maggiore approfondimento per giustificare la forza della raccomandazione. In particolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> - values: in assenza di membri laici nel panel e a fronte di valutazioni di opposta direzione nel panel (probably no important 9 voti vs. possibly important 7 voti) raccomando l'effettuazione di una revisione della letteratura e, in caso di assenza di evidenze, una modalità esplicita di valutazione dei values e preferences delle donne destinatarie dell'intervento - resources: raccomando di riportare in dettaglio il calcolo effettuato per la stima della spesa per ogni recidiva evitata e anche di effettuare l'analisi economica più approfondita già menzionata dal GDL nelle considerazioni aggiuntive - cost-effectiveness e acceptability: in assenza di studi inclusi raccomando di esplicitare nelle considerazioni aggiuntive gli elementi presi in considerazione dal panel per la votazione 	<p>I criteri utilizzati per definire i values sono stati esplicitati nelle additional considerations. Il membro laico del GDL presente ha confermato il precedente giudizio.</p> <p>Resources: sono stati riportati calcoli del modello in esteso.</p> <p>Cost-effectiveness: Sono stati esplicitati meglio i criteri</p> <p>Acceptability: Sono stati esplicitati meglio i criteri</p>
SF	Cost	<p>RESOURCES REQUIRED: le considerate NEGLIGIBLE AND COST-SAVING ma, in un mondo ideale, si dovrebbero vaccinare circa 14.000 donne all'anno per un totale di 42.000 dosi di vaccino.</p>	<p>Sono stati riportati in modo più esplicito i calcoli per i costi aggiuntivi e per il costo di un trattamento. Non sono</p>

ALLEGATO 2 – COMMENTI REVISORI ESTERNI E RISPOSTE PANEL IN PLENARIA 17/01/2020

			stati quantificati i costi evitati legati agli esiti riproduttivi.
PB	Cost Cost effectiveness	<p>Si dovrebbe cercare di quantificare questi costi perche' altrimenti non ha senso parlare di costo per caso di recidiva evitata. a fronte di quali risparmi si devono spendere 3.000-4.000 euro per recidiva? immagino che una recidiva trattata costi piu' di questa cifra, o comunque un ammontare comparabile. non dovrebbe essere impossibile sulla base dei drg per cin2+ recidivata e trattata, e della probabilita' di esiti ostetrici negativi e conseguenti costi, stimare anche grossolanamente quanti costi la vaccinazione possa evitare</p> <p>Mi pare che la votazione esprima una serie di giudizi individuali basati su impressioni piuttosto che su dati oggettivi – anche se a spanne la valutazione dovrebbe essere piuttosto corretta. ma mi pare che il senso di una linea guida non sia fondabile su impressioni, ma su dati oggettivi.. per questo una quantificazione anche generale delle spese evitabili con vaccinazione e' imprescindibile su questo punto</p> <p>Su quali dati si fonda questa votazione? sulla base di quanto discusso nei precedenti commenti, mi pare manchino gli elementi minimi per una valutazione caratterizzata da oggettivita'</p>	Sono stati riportati i costi per trattamento di CIN2+. I calcolo per il costo per recidiva evitata è stato esplicitato.
SF	Equity	EQUITY: condivido i dubbi sull'accesso garantito alla vaccinazione nel privato ma anche nel SSN l'abbinamento di conizzazione e vaccinazione sarà tutt'altro che semplice e omogeneo (vedi anche vostra nota a pag 15, sotto Implementation).	È stata inserita una sintesi della discussione che ha avuto il GDL sull'argomento
PB	Equity	In che senso disparità? tra offerte diverse in differenti ambiti regionali o locali?? specificare....	È stata inserita una sintesi della discussione che ha avuto il GDL sull'argomento
PB	Acceptability	Nessuna considerazione? Si intendono come stakeholders i decisori politici o le pazienti interessate alla	Il giudizio è stato esplicitato per i

ALLEGATO 2 – COMMENTI REVISORI ESTERNI E RISPOSTE PANEL IN PLENARIA 17/01/2020

		misura preventiva??	differenti stakeholders: pazienti, operatori, decision makers. I criteri per esprimere il giudizio sono differenti per tipologia di stakeholder
PB	Justification (cost effectiveness)	Mi pare una conclusione molto criticabile da chi potrebbe obiettare che non è stata considerata alcuna misura oggettiva dei costi evitati tramite la vaccinazione, e che la votazione sulla costo-efficacia della misura e' basata esclusivamente su opinioni del tutto soggettive	È stato esplicitato che la parte sulla costo efficacia si basa su un giudizio degli esperti
SDA	Subpopulation consideration	Vista l'importanza degli esiti riproduttivi nella valutazione di costo-efficacia dell'intervento e di magnitudo dell'effetto, inviterei il panel a considerare la possibilità di essere più incisivo nelle considerazioni di implementazione e per sottogruppo, eventualmente differenziando la raccomandazione a seconda della fascia di età	La considerazione sul differente impatto per età è stata resa più esplicita.
PB	Subpopulation consideration	Probabilmente sarebbe opportuno espandere questa conclusione con alcuni dati aggiuntivi che la giustifichino (minore probabilità di evoluzione a lesioni pre-cancerose di grado avanzato e cancro; mancanza dei problemi correlati alla gravidanza)	Non sono stati raccolti nuovi dati.
SF	Research consideration	Per concludere, il dibattito sulla vaccinazione dopo conizzazione è parte di quello più vasto sull'effectiveness dell'amministrazione del vaccino a donne adulte HPV-neg, HPV-pos o a entrambi i gruppi. Per quanto riguarda l'efficacia della combinazione conizzazione e vaccino sono tra quelli che ritengono necessario, per ogni interpretazione, distinguere una vera recidiva (ovvero trattamento inadeguato per la lesione o clearance dell'infezione originaria) da una nuova infezione con, normalmente, solo lesioni iniziali. Ritengo che siano necessari studi che includono la tipizzazione dell'HPV prima e dopo la conizzazione. Il NOVEL trial (1000 donne, Svezia e United Kingdom, descritto in Joura et al Eur J Cancer, 2018,	Il punto è stato ridiscusso in plenaria. È stato aggiunto commento

ALLEGATO 2 – COMMENTI REVISORI ESTERNI E RISPOSTE PANEL IN PLENARIA 17/01/2020

		<p>allegato), per citare il solo nuovo studio che conosco, sembra interessante:</p> <p>“The researchers involved in this new study are interested in whether giving a HPV vaccine to women at the same time as conisation can lead to a greater rate of HPV clearance compared to conisation on its own, and a result reduce the occurrence of further infection and high grade CIN.”</p> <p>La mancanza di queste informazioni virali indebolisce, a mio parere, la forza della raccomandazione.</p>	<p>Considerare se abbassare la certezza dell’evidenza sulla base di “inconsistency”?</p>
PB	<p>Review protocol:</p> <p>1. Condition or domain being studied</p> <p>2. Participants/ population:</p> <p>3. Intervention:</p>	<p>1. How are these estimations calculated? Are they all based on the ONS Report 2017? Is it worth recalling the methodology used to make the estimates of this paragraph?</p> <p>2a. Do these figures include only women screened and detected with CIN2+ lesions in organized screening programs, or do they also derive from opportunistic screening? Please specify</p> <p>2b. Are you meaning adverse events and safety outcomes of vaccination? Please specify.</p> <p>3. Are the two sub-groups - those receiving immunization prior to or following treatment - evaluated together as a single group, or are results given for the two separate sub-groups? Please add details.</p>	<p>E’ stata aggiunta una nota nell’Allegato1 metodologico che riporta le specifiche richieste al protocollo registrato.</p>