

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina

Il presente documento riguarda le raccomandazioni sul tema dei biomarcatori nello screening cervicale con test HPV.

La raccomandazione sul tema follow up post trattamento di lesioni cervicali CIN2 CIN3 è stata approvata a ottobre 2021 e resa disponibile sul sito SNLG.

La raccomandazione sul tema della vaccinazione post trattamento è stata approvata in luglio 2020 e resa disponibile sul sito SNLG.



Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.
Raccomandazioni sul tema dei biomarcatori nello screening cervicale con test HPV

Raccomandazioni pubblicate nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 29 agosto 2024

GISCi in collaborazione con AIO, AOGOI, SIAPEC-IAP, SICI, SICPCV, SIGO, SItI, SIV-ISV



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

Raccomandazioni per l'utilizzo di biomarcatori nello screening cervicale con test

HPV

Linea guida sottoposta al Sistema Nazionale Linee Guida

GISCI in collaborazione con AIO, AOGOI, SIAPEC-IAV, SICI, SICPCV, SIGO, SitI, SIV-ISV

INDICE

<u>SINOSI DELLE RACCOMANDAZIONI.....</u>	<u>4</u>
<u>In breve</u>	<u>5</u>
<u>Il principio della gestione basata sul rischio: definizione delle soglie di rischio.....</u>	<u>6</u>
<u>Sintesi dei quesiti e delle raccomandazioni</u>	<u>10</u>
<u>Lista degli acronimi</u>	<u>23</u>
<u>Autori.....</u>	<u>25</u>
<u>Allegato 1 – <i>METODOLOGIA E PROCESSO</i></u>	<u>31</u>
<u>Gestione conflitto di interessi</u>	<u>32</u>
<u>Introduzione al progetto e inquadramento istituzionale delle linee guida condivise per il carcinoma della cervice uterina.....</u>	<u>33</u>
<u>Società scientifiche che hanno aderito alla proposta di stesura LG.....</u>	<u>33</u>
<u>Primi temi specifici proposti all'interno della linea guida.....</u>	<u>35</u>
<u>Metodologia.....</u>	<u>36</u>
<u>Scopo delle raccomandazioni</u>	<u>40</u>
<u>Protocollo per le revisioni sistematiche e sintesi dei risultati</u>	<u>53</u>
<u>Bibliografia relativa allo scopo delle raccomandazioni e al protocollo per le revisioni sistematiche</u>	<u>63</u>
<u>Appendice – Commenti revisori esterni e risposte del Gruppo di Lavoro.....</u>	<u>71</u>
<u>Allegato 2 – <i>EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK ED EVIDENZE SCIENTIFICHE</i></u>	<u>76</u>
<u>Raccomandazioni adottate dal GDL mediante metodo GRADE.....</u>	<u>77</u>
<u>DOMANDA 1</u>	<u>77</u>
<u>DOMANDA 2</u>	<u>92</u>
<u>DOMANDA 3</u>	<u>109</u>
<u>DOMANDA 4</u>	<u>124</u>
<u>DOMANDA 5</u>	<u>162</u>
<u>Allegato 3 –<i>DICHIARAZIONE DEL PRODUTTORE E CONFLITTI DI INTERESSE</i></u>	<u>178</u>

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina

Biomarcatori nello screening cervicale con test HPV

SINOSSI DELLE RACCOMANDAZIONI

In breve

Le presenti linee guida introducono alcune novità rispetto alle indicazioni del report HTA (Health Technology Assessment) 2012 e alle linee guida Europee 2015:

1. Le donne HPV+/triage-negative che ad un anno ripetono il test HPV possono andare incontro a triage se ancora HPV-positive; al controllo a due anni devono essere inviate in colposcopia se HPV-positive, indipendentemente dalla citologia. Questa opzione di gestione era già presente nelle linee guida Europee, ma non adottata in Italia. Si ottiene una piccola riduzione delle colposcopie, ma comporta un tempo di attesa più lungo da parte della donna prima di avere una decisione definitiva sull'approfondimento da effettuare.
2. L'espressione delle proteine p16/ki67 (doppia colorazione) può essere utilizzata come triage al posto della citologia. Comporta un aumento dei costi e un piccolo aumento delle lesioni individuate immediatamente.
3. La tipizzazione parziale con invio in colposcopia delle donne con infezione HPV16 e/o HPV18 indipendentemente dalla citologia può essere adottata, tenendo presente che comporta un piccolo aumento dell'invio totale in colposcopia.
4. La tipizzazione estesa in aggiunta alla citologia e/o al doppia colorazione p16/ki67, con invio a tre anni delle donne negative al test morfologico (citologia o p16/ki67) e positive solo per genotipi a basso potenziale oncogeno (HPV39, HPV51, HPV56, HPV59, HPV66, HPV68), è la strategia più vantaggiosa in termini di riduzione di colposcopie e di potenziale sovratrattamento e ritenuto dal panel sufficientemente sicuro.

Il principio della gestione basata sul rischio: definizione delle soglie di rischio

Le presenti linee guida per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina applicano il principio, già adottato dalle linee guida americane multisocietarie dell'ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology), basato su “equal risk, equal management” (Perkins 2020): donne che hanno un uguale rischio di sviluppare un carcinoma della cervice uterina dovrebbero avere un'uguale gestione. Questo approccio permette di dare raccomandazioni coerenti fra i differenti quesiti clinici.

Inoltre, permette di ridurre il numero di confronti da sottoporre alla valutazione del panel.

Questo principio in Italia è già stato esplicitamente adottato per giustificare la raccomandazione pubblicata nel 2021 “LLGG 197 – GISCi-cervice-utero_14ott._Racc.2” sul follow up post trattamento, e in questo capitolo viene applicato in modo sistematico.

In base alla storia di screening (primo test HPV di screening, precedente test HPV di screening negativo, precedente round di screening inizialmente HPV-positivo poi negativizzato), allo stato vaccinale (non vaccinata, vaccinata a 12 anni, vaccinata dopo inizio attività sessuale) e all'età, le donne sottoposte a screening comprendono sottogruppi con rischio di cancro molto diverso. Poiché in donne che seguono le indicazioni dello screening il rischio di cancro invasivo è molto basso, è virtualmente impossibile osservare direttamente il cancro, dunque si utilizza come proxy il rischio di sviluppare CIN3 o lesioni più gravi (CIN3+, che includono adenocarcinoma in situ e cancro invasivo, squamoso o ghiandolare).

Il panel ha quindi identificato delle soglie di rischio che definiscono gruppi di donne che dovrebbero essere gestite con una delle 4 possibili azioni:

- invio immediato in colposcopia,
- invio per un nuovo test HPV a 12 mesi con:
 - a) invio in colposcopia di tutte le donne HPV-positive,
 - b) invio a nuovo test HPV a 12 mesi con triage:
 - invio a colposcopia solo per le positive

invio a 24 mesi per nuovo test HPV per le negative al triage,

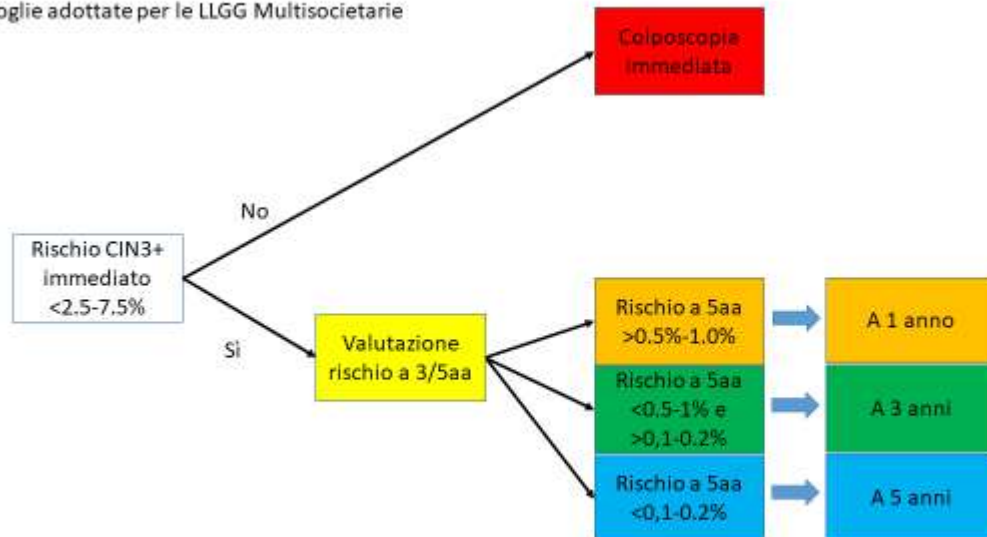
- invio a 3 anni per nuovo round di screening,
- invio a 5 anni per nuovo round di screening.

Per l'invio immediato in colposcopia, il rischio di CIN3+ rilevante è quello di lesioni presenti al momento, che deve essere sufficientemente alto da ridurre sia il numero di colposcopie non necessarie che il rischio di sovratrattamento associato; per l'invio ad un controllo più o meno ravvicinato, il rischio rilevante di CIN3+ è quello osservato nei successivi 3/5 anni (IARC Handbook e LLGG USA), che al contrario deve essere sufficientemente basso da minimizzare il rischio che insorga un cancro invasivo nell'intervallo raccomandato.

Le soglie individuate sono le seguenti (Figura 1):

- Donne con prevalenza di CIN3+ superiore al 5% (almeno 2.5%, auspicabile 7.5%) dovrebbero essere inviate in colposcopia immediata.
- Donne con prevalenza di CIN3+ <5% e con rischio a 3/5 anni maggiore di 0.5%-1%, possono essere inviate a controllo ad 1 anno con HPV, con invio immediato in colposcopia o con triage (vedi PICO 1).
- Donne con rischio di CIN3+ a 3/5 anni inferiore preferibilmente a 0.5% e sicuramente inferiore ad 1%, ma maggiore di 0.2%, possono essere inviate a un nuovo round di screening a 3 anni.
- Donne con un rischio di CIN3+ a 3/5 anni preferibilmente inferiore a 0.1% e comunque non superiore a 0.2%, possono essere inviate per un nuovo round di screening a 5 anni.

Soglie adottate per le LLGG Multisocietarie



Per questo capitolo sull'uso dei biomarcatori nel triage, il panel ha valutato i seguenti test da soli o in combinazione fra loro: la citologia, il test HPV con genotipizzazione parziale, il test HPV con genotipizzazione estesa e l'espressione di p16/ki67.

Il test di triage può distinguere due o tre livelli di rischio, ed il panel ha individuato differenti algoritmi secondo cui il risultato definisce la gestione della donna (invio diretto in colposcopia o ripetizione del test HPV dopo uno o tre anni).

Tramite revisioni sistematiche e analisi degli studi finanziati dal Ministero della Salute Italiano (NTCC e NTCC2) si è stimato il rischio associato a ciascun risultato di test di triage o combinazioni di test. L'approccio basato sul rischio ha permesso di ridurre gli scenari plausibili identificando per ogni esito dei test di triage l'azione conseguente sulla base delle soglie di rischio concordate. Questa procedura ha permesso di applicare una strategia razionale per limitare il numero di confronti binari da

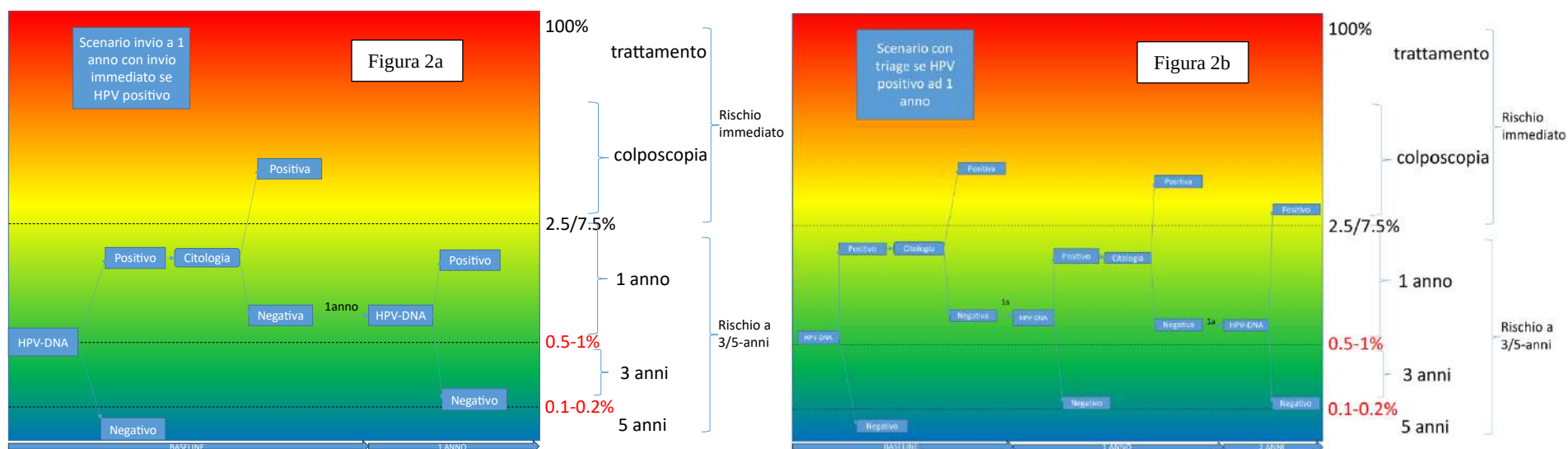
valutare. Sono stati poi quantificati gli effetti desiderati (riduzione del rischio di cancro) e indesiderati (numero di episodi di screening, colposcopie, trattamenti non necessari e esiti ostetrici associati) per ogni scenario.

Sintesi dei quesiti e delle raccomandazioni

QUESITO 1 - In donne con test HPV positivo persistente al controllo a 12 mesi, dovrebbe essere utilizzato un triage citologico vs. invio diretto in colposcopia?

Il primo quesito clinico valuta se le donne con HPV-positivo e citologia negativa al test di base e che risultano positive al test HPV a 12 mesi con citologia ancora negativa debbano essere mandate in colposcopia o debbano essere mandate a ripetere il test HPV a 12 mesi (cioè 24 mesi dal test di base).

La Figura 2 illustra le due possibili gestioni (Fig. 2a e Fig. 2b) e il livello di rischio medio stimato per le donne in ciascun momento dell'algoritmo di screening.



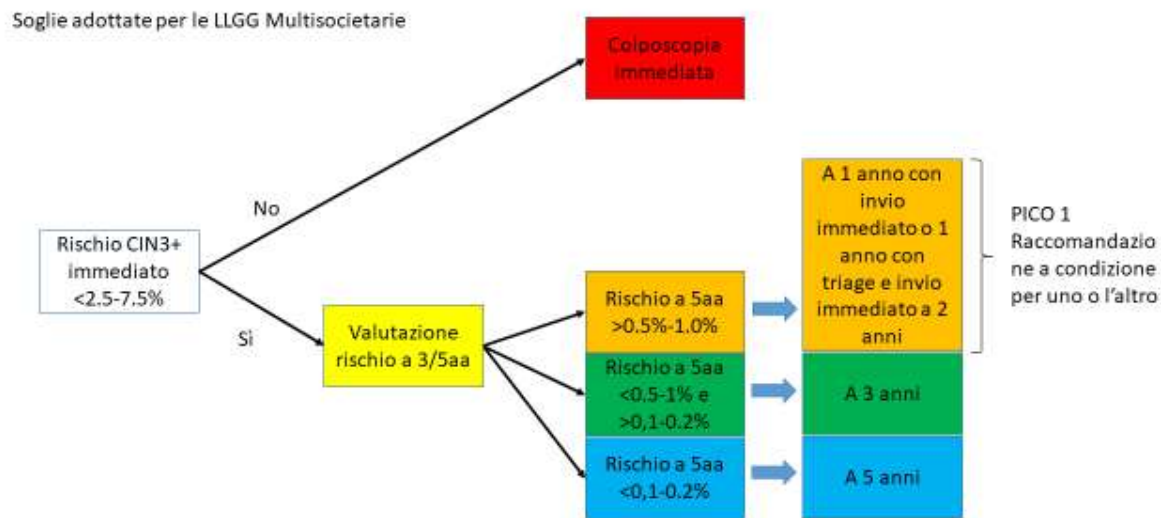
RACCOMANDAZIONE 1

Il panel suggerisce che si possano applicare entrambi i protocolli, invio immediato e triage citologico, in donne con HPV positivo persistente a 12 mesi.

(Raccomandazione a condizione per entrambi gli interventi, certezza delle evidenze bassa / Conditional recommendation for either the intervention or the comparison, low certainty of evidence)

Per la giustificazione della raccomandazione e le considerazioni per la sua implementazione (disponibilità di risorse, sottogruppi di popolazione, monitoraggio e ricerca) si veda la sezione Conclusions dell'Evidence-to Decision Framework.

La Figura 3 riporta le soglie di rischio adottate per queste LLGG rapportate al QUESITO 1.



QUESITO 2 - In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la doppia colorazione p16/ki67 vs la Citologia Pap come test di triage?

Il secondo quesito valuta se debba essere usata la doppia colorazione p16/ki67 anziché la citologia nel triage delle donne con test HPV-positivo, nei due scenari definiti come possibili dal quesito precedente (numero 1). In questo quesito i confronti sono due: 1) p16/ki67 vs. Citologia come triage del test al baseline nello scenario in cui le donne triage negative quando ritestate ad un anno, se HPV positive, sono inviate in colposcopia immediatamente; 2) p16/ki67 vs. Citologia come triage del test al baseline nello scenario in cui le donne triage negative quando ritestate ad un anno, se HPV positive, sono inviate ad un nuovo triage (con citologia o p16/ki67).

RACCOMANDAZIONE 2

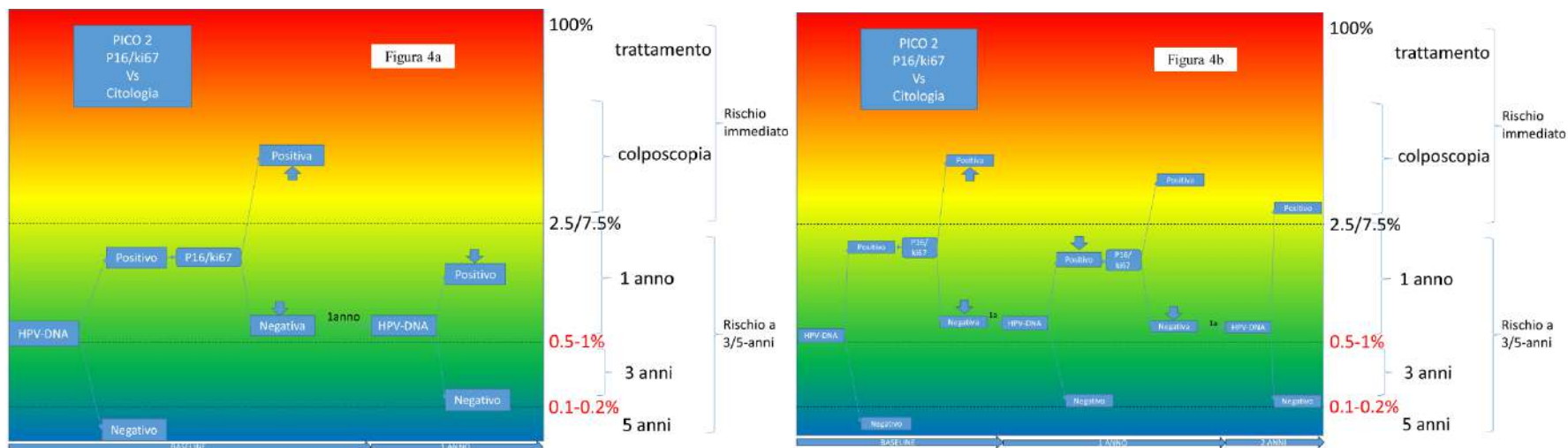
Per le donne con test HPV positivo di screening il panel suggerisce che possa essere utilizzato il test p16/ki67 o la citologia come test di triage.

(Raccomandazione a condizione per entrambi gli interventi, certezza delle evidenze bassa / Conditional recommendation for either the intervention or the comparison, low certainty of evidence)

Per la giustificazione della raccomandazione e le considerazioni per la sua implementazione (disponibilità di risorse, sottogruppi di popolazione, monitoraggio e ricerca) si veda la sezione Conclusions dell'Evidence-to Decision Framework.

L'algoritmo prevede che le donne positive al test di triage vadano in colposcopia immediata e le donne negative al triage ripetano il test HPV a 12 mesi.

La Figura 4 illustra i due possibili scenari (Fig. 4a e Fig. 4b) nel caso dell'uso della doppia colorazione p16/ki67. Le frecce mostrano i principali cambiamenti nel livello di rischio per ogni gruppo di donne, rispetto al corrispondente scenario con uso di citologia come test di triage. I corrispondenti scenari con citologia sono illustrati nella Figura 2 (relativa al QUESITO 1).



QUESITO 3 - In Donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione parziale (HPV16/18) in aggiunta alla Citologia Pap vs la sola Citologia Pap come test di triage?

Il terzo quesito valuta se debba essere utilizzata la genotipizzazione parziale (16/18 verso altri tipi HPV ad alto rischio) in aggiunta alla citologia nel triage delle donne con test HPV-positivo, nei due scenari definiti come possibili dal quesito numero 1.

RACCOMANDAZIONE 3

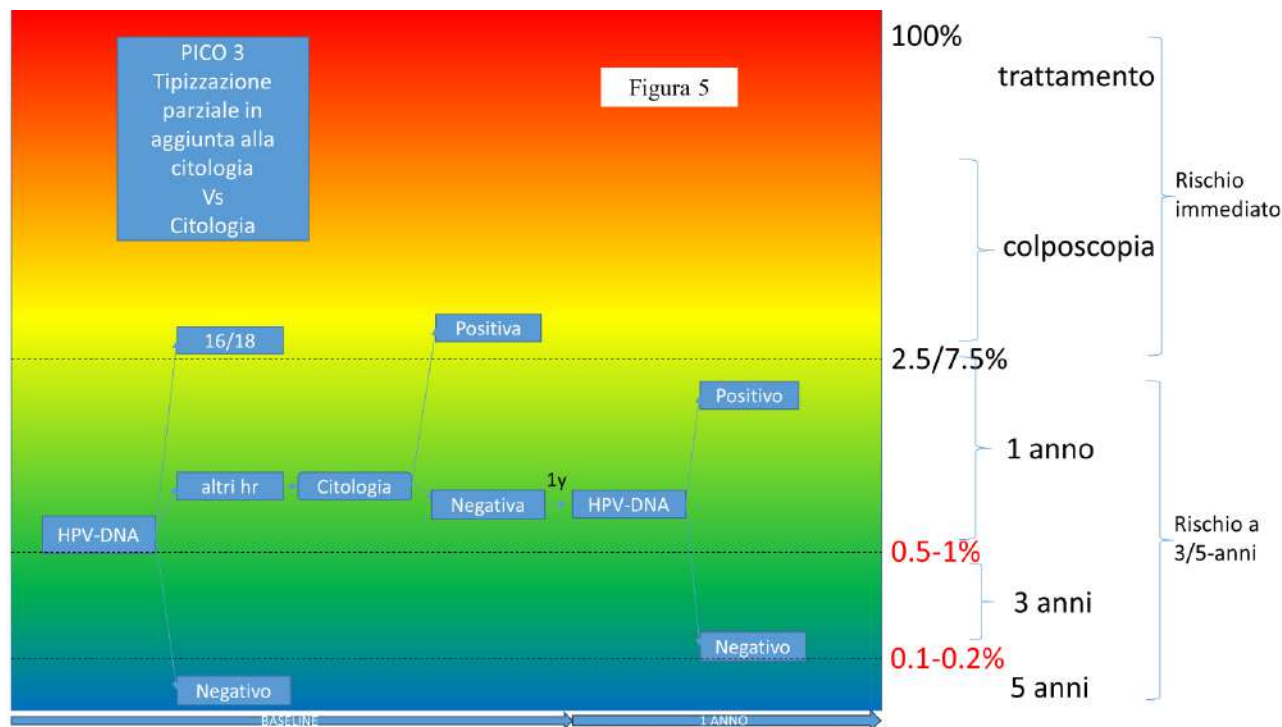
Nelle donne HPV positive, il panel suggerisce che possa essere utilizzato come test di triage sia la citologia, sia la tipizzazione parziale in aggiunta alla citologia.

(Raccomandazione a condizione per entrambi gli interventi, certezza delle evidenze bassa / Conditional recommendation for either the intervention or the comparison, low certainty of evidence)

[Per la giustificazione della raccomandazione e le considerazioni per la sua implementazione \(disponibilità di risorse, sottogruppi di popolazione, monitoraggio e ricerca\)](#)
[si veda la sezione Conclusions dell'Evidence-to Decision Framework.](#)

L'algoritmo valutato prevede che vadano direttamente in colposcopia sia le donne positive per HPV16 o 18 sia le donne con citologia positiva, mentre vengono invitate a ripetere il test HPV ad un anno le donne con citologia negativa e HPV non 16 o 18.

La Figura 5 mostra i livelli di rischio e l'algoritmo suggerito per l'applicazione della genotipizzazione parziale nel triage delle donne HPV-positive.



QUESITO 4 – In donne HPV positive, dovrebbe la genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap essere utilizzata vs la sola Citologia Pap come test di triage?

Il quarto quesito valuta se debba essere utilizzata la genotipizzazione estesa, tale da permettere una tripartizione dei 12 tipi considerati oncogenici dalla IARC sulla base del potenziale oncogeno (16/18, altri tipi a potenziale oncogenico intermedio, tipi a basso potenziale oncogenico) in aggiunta alla citologia nel triage delle donne con HPV-positivo all'arruolamento.

RACCOMANDAZIONE 4

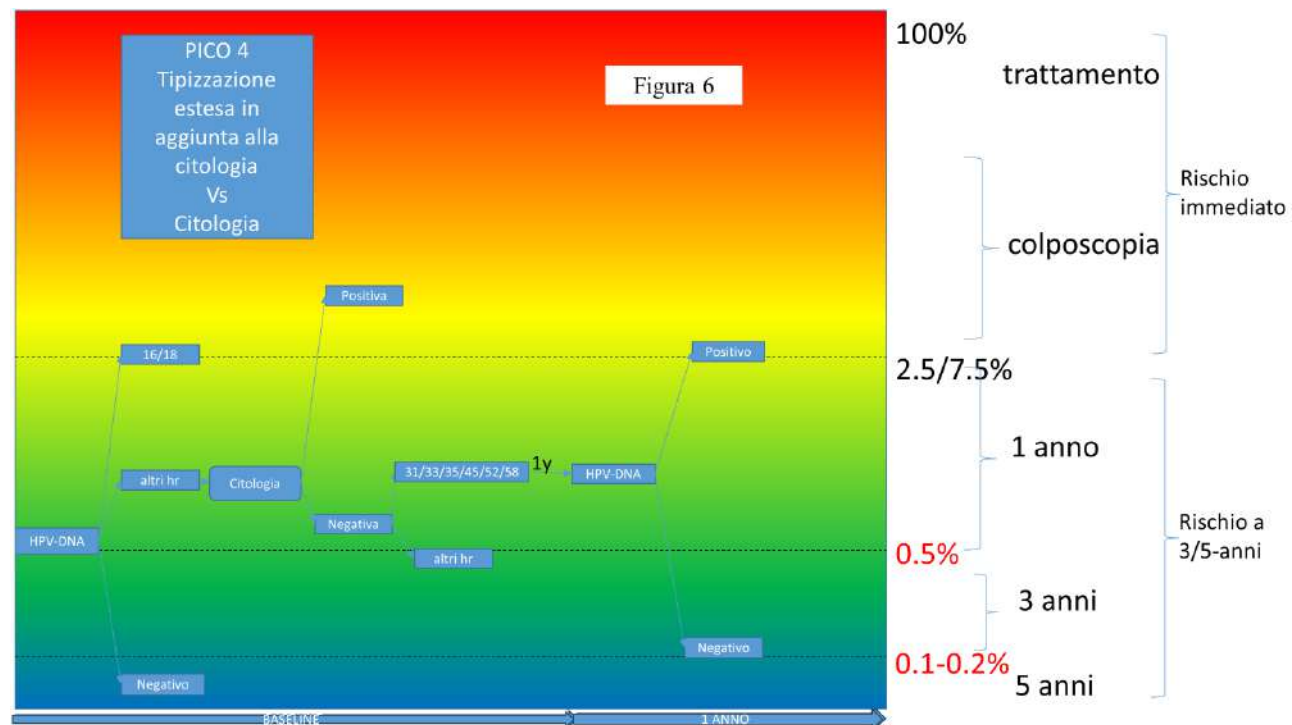
Nelle donne HPV positive, il panel suggerisce che possa essere utilizzata come test di triage la genotipizzazione estesa in aggiunta alla citologia Pap vs. la sola citologia Pap come test di triage.

(Raccomandazione a condizione per l'intervento, certezza delle evidenze molto bassa / Conditional recommendation for the intervention, very low certainty of evidence)

Per la giustificazione della raccomandazione e le considerazioni per la sua implementazione (disponibilità di risorse, sottogruppi di popolazione, monitoraggio e ricerca) si veda la sezione Conclusions dell'Evidence-to Decision Framework.

L'algoritmo valutato prevede che le donne positive per HPV16 o 18, così come le donne con citologia positiva, vadano direttamente in colposcopia; che le donne con tipi HPV ad alto potenziale oncogeno ma differenti da 16 o 18 e citologia negativa vengano inviate a ripetere il test HPV ad un anno, mentre le donne con tipi HPV a basso potenziale oncogeno e citologia negativa siano inviate a nuovo test HPV a tre anni. Algoritmi che prevedono l'invio a un anno di donne HPV 16 o 18 e citologia negativa o con Citologia positiva e HPV a basso potenziale oncogeno sono stati giudicati meno vantaggiosi ([vedi Raccomandazione 4b nell'appendice](#)).

La Figura 6 mostra le soglie di rischio e l'algoritmo suggerito per l'applicazione della genotipizzazione estesa nel triage delle donne HPV-positive.



QUESITO 5 - In donne HPV positive, dovrebbe la genotipizzazione estesa in aggiunta alla p16/ki67 essere utilizzata vs la sola Citologia Pap come test di triage?

Il quinto quesito valuta se debba essere utilizzata la genotipizzazione estesa, tale da permettere una tripartizione dei 12 tipi considerati oncogenici dalla IARC sulla base del potenziale oncogeno (16/18, altri tipi a potenziale oncogenico intermedio, tipi a basso potenziale oncogenico) in aggiunta alla p16/ki67 nel triage delle donne con HPV-positivo.

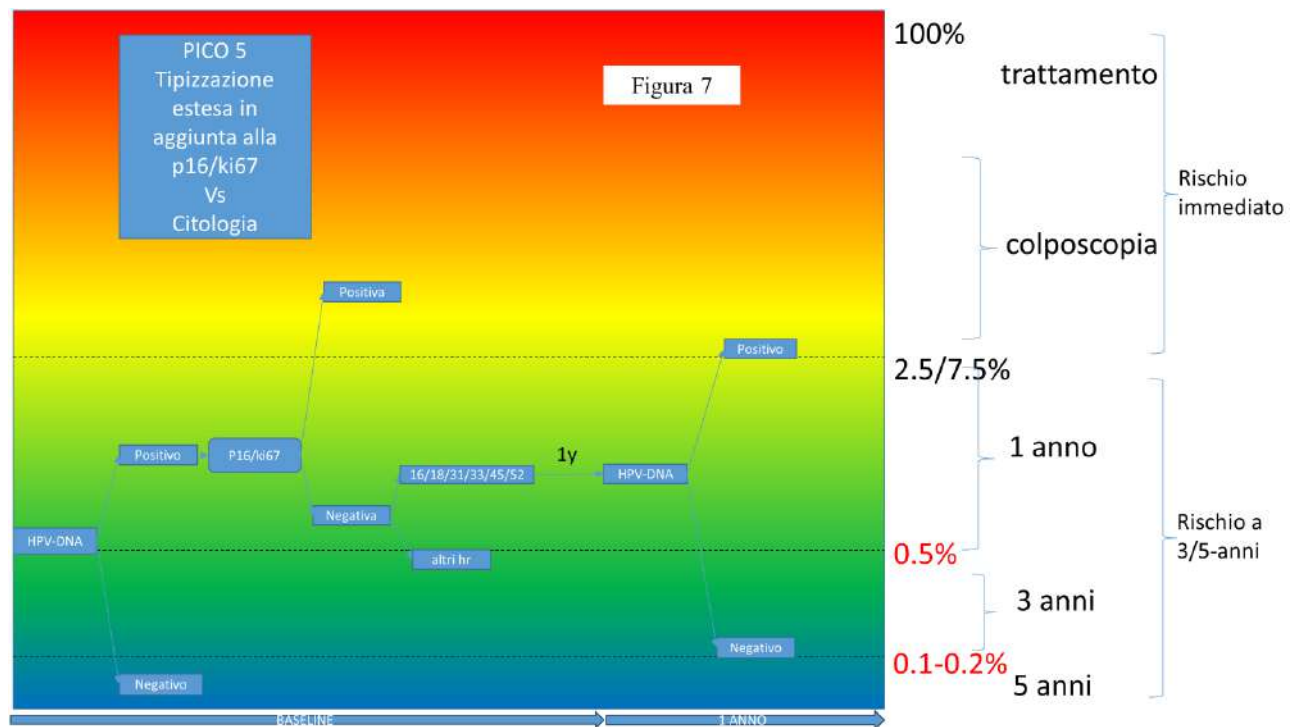
RACCOMANDAZIONE 5

Nelle donne HPV positive, il panel suggerisce di utilizzare come test di triage la genotipizzazione estesa in aggiunta alla p16/ki67 vs. la sola citologia Pap come test di triage. (Raccomandazione a condizione per l'intervento, certezza delle evidenze molto bassa / Conditional recommendation for the intervention, very low certainty of evidence)

Per la giustificazione della raccomandazione e le considerazioni per la sua implementazione (disponibilità di risorse, sottogruppi di popolazione, monitoraggio e ricerca) si veda la sezione Conclusions dell'Evidence-to Decision Framework.

L'algoritmo valutato prevede che le donne positive per p16/ki67 vadano in colposcopia direttamente, indipendentemente dal tipo di HPV, le donne con tipi HPV ad alto potenziale oncogeno, incluso i tipi 16 o 18 e p16/ki67 negativa vengano inviate a ripetere il test HPV ad un anno, mentre le donne con tipi HPV a basso potenziale oncogeno e p16/ki67 negativa siano inviate a nuovo test HPV a tre anni.

La Figura 7 mostra l'algoritmo suggerito per l'applicazione della genotipizzazione estesa in aggiunta a p16/ki67 nel triage delle donne HPV-positive.



Si riporta di seguito una tabella riassuntiva dei quesiti con i criteri, le valutazioni e le raccomandazioni votate dal Gruppo di Lavoro, secondo l'EtD framework del metodo GRADE.

	Quesiti				
Criteri: Possibili giudizi	1. In donne con test HPV positivo persistente al controllo a 12 mesi, dovrebbe essere utilizzato un triage citologico vs. invio diretto in colposcopia?	2. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la doppia colorazione p16/ki67 vs la Citologia Pap come test di triage?	3. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione parziale (HPV16/18) in aggiunta alla Citologia Pap vs la sola Citologia Pap come test di triage?	4. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap vs la sola Citologia Pap come test di triage?	5. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione estesa in aggiunta alla doppia colorazione p16/ki67 vs la sola Citologia Pap come test di triage?
Raccomandazione: • Strong recommendation against the intervention • Conditional recommendation against the intervention • Conditional for either the intervention or comparison • Conditional recommendation for the intervention • Strong recommendation for the intervention	Conditional for either the intervention or the comparison	Conditional for either the intervention or the comparison	Conditional for either the intervention or the comparison	Conditional for the intervention	Conditional for the intervention
Problem Priority: • No • Probably no • Probably yes • Yes • Varies • Don't know	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Desiderable effects: • Trivial • Small • Moderate • Large • Varies • Don't know	Small	Trivial	Small	Moderate	Moderate
Indesiderable effects: • Trivial • Small • Moderate • Large • Varies • Don't know	Trivial	Small	Small	Small	Small
Certainty of evidence: • Very low • Low • Moderate • High • No included studies	Low	Low	Low	Very low	Very low
Values: • Important uncertainty or variability • Possibly important uncertainty or variability • Probably no important uncertainty or variability • No important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	Probably 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	Probably favors the intervention	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Probably favors the intervention	Probably favors the intervention
Resources Required: • Large costs • Moderate costs • Negligible costs and savings • Moderate savings • Large savings • Varies • Don't know	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate costs	Moderate savings	Don't know
Certainty of evidence of required resources: • Very low • Low • Moderate • High • No included studies	Very Low	No included studies	No included studies	No included studies	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	No included studies	No included studies	No included studies	Probably favors the intervention	No included studies
Equity: • Reduced • Probably reduced • Probably no impact • Probably increased • Increase • Varies • Don't know	Probably no impact	Probably reduced	Varies	Probably reduced	Probably reduced
Acceptability: • No • Probably no • Probably yes • Yes • Varies • Don't know	Varies	Varies	Varies	Varies	Varies
Feasibility: • No • Probably no • Probably yes • Yes • Varies • Don't know	Probably yes	Yes	Yes	Varies	Varies

Lista degli acronimi

AIO	Associazione Italiana Ostetricia
AOGOI	Associazione Italiana Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri
ASC-H	Atypical Squamous Cells – cannot exclude HSIL
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASC-US	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
CIN	Neoplasia Intraepiteliale Cervicale
COHEAHR	COmparing HEAlth services interventions for the prevention of HPV-Related cancer
CNEC	Centro Nazionale per L'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure
CoI	Conflitto Di Interessi
CTS	Comitato Tecnico Scientifico
ERT	Evidence Review Team
GDL	Gruppo di Lavoro Linee Guida
GISCi	Gruppo Italiano Screening Cervicocarcinoma
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GRADEproGDT	GRADE profiler software Guideline Development Tool
GSC	Giunzione squamo-colonnare
HPV	Human Papilloma Virus
HPV-HR	Human Papilloma Virus High
Risk HR	Hazard Ratio
HSIL	High grade Squamous Intraepithelial lesion
LEEP	Procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa
LLGG	Linee Guida
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion

ONS	Osservatorio Nazionale Screening
PICO	Popolazione Intervento Comparatore Outcome
RCT	Trial Clinico Randomizzato
RoB	Risk of Bias
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
VPN	Valore Predittivo Negativo
VPP	Valore Predittivo Positivo
SIV-ISV	Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology
ZT	Zona di trasformazione

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
Maggiorino Barbero	SICPCV-presidente Medico-Ginecologo, Direttore Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Cardinal Massaia, Asti
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 Cristoforoni	AOGOI-delegato Medico-Ginecologo, Libero professionista, Genova
Roberta Giornelli	AIO-delegato Referente Ostetrica Aziendale, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina, Friuli
Tiziano Maggino	GISCi-presidente Medico-Ginecologo, Libero professionista, Padova
Filippo Murina	SIGO-delegato Medico-Ginecologo, Ospedale Buzzi, Università degli studi di Milano
Giovanni Negri	SIAPEC-IAP-delegato Dirigente Medico, Dipartimento di Anatomia Patologica-Ospedale centrale, Bolzano
Antonella Pellegrini	SICI-presidente Biologo- Citologo, Roma
Emanuele Torri	SItI-delegato Medico-Igienista, Dipartimento lavoro e welfare, Assessorato alla Salute e Politiche Sociali, Provincia autonoma di Trento

Panel esperti e laici

Nome	Affiliazione/Ruolo
Elena Allia	Biologo molecolare, Città della Salute, Torino
Karin Andersson	Medico-Ginecologo, Referente secondo livello screening, USL Toscana centro
Barbara Aguiari	Componente Laico-Paziente con condizione
Paola Armaroli	Medico-Epidemiologo, AOU Città della Salute e della Scienza – CPO, Torino
Maria Benevolo	Biologo, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma
Simonetta Bisanzi	Biologo Molecolare, S.C. Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica, Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Annalisa Brozzetti	Biologo, USL Umbria 1, Perugia
Simonetta Bulletti	Biologo, USL Umbria 1, Perugia
Elena Burroni	Biologo, Screening USL Toscana Sud Est, Arezzo
Filippo Cellai	Biologo Molecolare, S.C. Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica, Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Elena Cesarini	Biologo, USL Umbria 1, Perugia
Lucia Ciccocioppo	Biologo, ASL02 Lanciano Vasto Chieti, Umbria
Clementina Cocuzza	Medico-Microbiologo, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca
Laura De Marco	Biologo molecolare, Centro Unico Screening Cervico Vaginale – Torino e SC Epidemiologia dei Tumori CRPTU - Torino
Prassede Foxi	Biologo-Citologo, Servizio Anatomia Patologica Pistoia-Pescia, USL Toscana centro
Helena Frayle	Biologo, UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica, Istituto Oncologico Veneto, IOV-IRCCS, Padova
Concetta Fumia	Medico-Ginecologo, Ospedale Giovanni Paolo II di Lamezia Terme, Lamezia Terme

Paola Garutti	Medico-Ginecologo, Docente a contratto incaricato presso Università degli Studi di Ferrara
Daniela Gustinucci	Biologo, SICI, Perugia
Vincenzo Maccallini	Medico-Patologo, Abruzzo
Luigia Macrì	Medico-Patologo, Centro Unico Screening Vaginale - Torino
Marianna Martinelli	Biologo, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca
Serena Matarese	Componente Laico-Paziente con condizione
Valeria Nofrini	Biologo, USL Umbria 1, Perugia
Basilio Passamonti	Biologo, GISCi, ex-Presidente, Componente coordinamento
Tiziana Rotondo	Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico, Screening Cervico-Carcinoma, Lanciano
Cristina Sani	Biologo Molecolare, S.C. Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica, Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Priscilla Sassoli de Bianchi	Biologo-Epidemiologo, Coordinatore regionale dei programmi di screening oncologici, Regione Emilia-Romagna, Bologna
Maria Lina Tornesello	Biologo, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS Fondazione Pascale, Napoli
Ezio Venturino	Medico-Patologo, ASL2 Liguria, Savona
Carmen Beatriz Visioli	Medico-Epidemiologo, Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze

Evidence review Team

Nome	Affiliazione/Ruolo
Silvia Gori	COORDINATORE ERT E DEVELOPER Biologo, UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica, Istituto Oncologico Veneto, IOV-IRCCS, Padova

Francesco Venturelli	Medico-Igenista Servizio di Epidemiologia, Azienda USL-IRCCS Reggio Emilia
Paolo Giorgi Rossi	Biologo-Epidemiologo, Direttore Servizio di Epidemiologia-Azienda USL IRCCS di Reggio Emilia, Reggio-Emilia
Francesca Carozzi	Biologo molecolare e citologo, Docente a contratto incaricato presso Università degli Studi di Firenze

Chair, Co-Chair metodologico e Co-Chair di argomento

Nome	Affiliazione/Ruolo
Paolo Giorgi Rossi	CO-CHAIR METODOLOGICO del panel e Componente ERT Biologo-Epidemiologo, Direttore Servizio di Epidemiologia-Azienda USL IRCCS di Reggio Emilia, Reggio-Emilia
Annarosa Del Mistro	CHAIR del panel e Coordinamento organizzativo. Medico-Oncologo-Anatomopatologo, UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica, Istituto Oncologico Veneto, IOV-IRCCS, Padova
Francesca Carozzi	CO-CHAIR DI ARGOMENTO e Componente ERT Biologo molecolare e citologo, Docente a contratto incaricato presso Università degli Studi di Firenze

Writing Committee:

Francesca Carozzi, Annarosa Del Mistro, Paolo Giorgi Rossi, Silvia Gori, Francesco Venturelli

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.

Revisori esterni

Nome	Affiliazione/Ruolo
Marco Zappa	Unità di Epidemiologia Clinica e di Supporto al Governo Clinico, Istituto per la Ricerca sul Cancro, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze, Italia – Medico, epidemiologo esperto di screening
Iacopo Baussano	Early Detection, Prevention and Infectious Branch, International Agency for Research on cancer IARC/WHO, Lyon, France – Medico, epidemiologo esperto di prevenzione e controllo delle malattie infettive e di modellistica
Eleonora Petra Preti	Unità di Ginecologia Preventiva, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano, Italia – Medico, ginecologa colposcopista
Anna Daniela Iacobone	Unità di Ginecologia Preventiva, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano, Italia – Medico, ginecologa colposcopista

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

Biomarcatori nello screening cervicale con test HPV

Allegato 1 - METODOLOGIA E PROCESSO

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 (tabella 1):

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

Tutti i partecipanti sono stati giudicati idonei alla votazione.

La Dott.ssa Maria Benevolo, la Dott.ssa Simonetta Bisanzi, la Dott.ssa Clementina Cocuzza, la Dott.ssa Laura De Marco, il Dott. Paolo Giorgi Rossi, il Dott. Vincenzo Maccallini, la Dott.ssa Marianna Martinelli hanno segnalato possibili conflitti di interesse.

Il CTS ha giudicato all'unanimità come “potenzialmente rilevanti” quelli della Dott.ssa Clementina Cocuzza, del Dott. Vincenzo Maccallini, e della Dott.ssa Marianna Martinelli. Misura decisa:

- *Disclosure* pubblica sulla LG o sul sito SNLG;
- Piena partecipazione al voto.

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 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 HPV negativo.

Per quanto riguarda la gestione delle donne con test HPV positivo, inclusi i nuovi *biomarcatori* che sono stati proposti per il *trriage*, 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 ed Europee. Inoltre, sono emerse nuove evidenze scientifiche su queste aree (attualmente gestite a livello nazionale in modo disomogeneo e discordante) che possono supportare LLGG specifiche.

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 implica l’esclusione di tre anni dal processo.

Società Scientifiche che hanno aderito alla proposta di stesura LG

Otto società scientifiche sono state invitate: 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 (presidente attuale Dott.ssa Antonella Marchi);
- **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 (poi Dott.ssa Anna Sapino), delegato Dott. Giovanni Negri;
- **SIGi** Società Italiana di Citologia, Presidente e partecipante Dott.ssa Antonella Pellegrini;
- **SICPCV** Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale, Presidente e partecipante Dott. Maggiorino Barbero (delegato per vaccino Dott. Paolo Cattani);
- **SIGO** Società Italiana Ginecologia e Ostetricia, Presidente Prof. Giovanni Scambia (poi Dott. Nicola Colacurci), delegato Prof.ssa Rosa De Vincenzo (vaccino); Dott. Sandro Viglino (follow-up), Dott. Filippo Murina (biomarcatori);
- **SIItI** Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Presidente Prof. Italo Francesco Angelillo (poi Dott. Antonio Ferro, poi Dott.ssa Roberta Siliquini), delegato Dott. Emanuele Torri;
- **SIV-ISV** Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology, Presidente Prof. Giorgio Palù (poi Dott. Arnaldo Caruso), 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 prioritarizzazione; 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.

Primi temi specifici proposti all'interno della LG

- Vaccino post trattamento delle lesioni di alto grado cervicali (Raccomandazione 1, pubblicata 21/07/2020);
- Follow- up post trattamento delle lesioni di alto grado cervicali (Raccomandazione 2, pubblicata 14/10/2021);
- Biomarcatori nello screening cervicale con test HPV; i biomarcatori prioritizzati sono: espressione di p16/ki67, genotipizzazione parziale (16, 18) ed estesa (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), espressione di HPV-mRNA E6/E7, metilazione di geni cellulari e virali. La parte oggetto di questa prima parte della raccomandazione riguarda la doppia colorazione p16/ki67 e la genotipizzazione parziale ed estesa su campioni di cellule cervicali prelevate da operatore. Per quanto riguarda il test HPV-mRNA, i risultati della letteratura internazionale ed italiana hanno portato a non considerare questo test fra i biomarcatori di triage. Infatti, le caratteristiche di accuratezza, con alta sensibilità e con specificità di poco superiore ai test HPV DNA, lo pone come opzione fra i test di screening primario e non di triage. Per la metilazione, il panel ha ritenuto la tecnologia non ancora matura per costruire un PICO in cui l'intervento fosse sufficientemente definito.

I criteri di prioritarizzazione 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
- definire 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 del panel 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:

- Il numero e le modalità di svolgimento dei meeting saranno stabiliti in itinere. Si svolgono circa 2 o 3 incontri, online nelle fasi preliminari e/o preferibilmente in plenaria per la valutazione delle evidenze e la formulazione della raccomandazione. NOTA: per la formulazione delle raccomandazioni contenute in questo documento, la pandemia COVID-19 ha determinato: 1) un'interruzione di circa 15 mesi tra la prima e la seconda riunione plenaria (dal 10/01/2020 al 01/04/2021); 2) quasi tutte le riunioni si sono svolte online.
- L'invio dei risultati della revisione da parte dell'ERT al *Panel* deve avvenire 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. NOTA: per la formulazione delle raccomandazioni contenute in questo documento, tutti i panellisti hanno firmato i moduli, le presenze sono state registrate ad ogni riunione e sono riportate nei relativi verbali.

Revisione esterna

La metodologia di revisione della letteratura e il processo di valutazione delle evidenze e di formulazione della raccomandazione da parte del panel di esperti sono stati sottoposti a revisione esterna da parte di due 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 sono stati discussi nuovamente in plenaria con i membri del panel per votare in che modo integrarli nei documenti finali.

Il documento finale è stato sottoposto a revisione esterna da parte di quattro revisori esperti nel settore individuati dal Comitato Tecnico Scientifico.

I commenti dei revisori e le risposte del panel sono allegati alla documentazione inviata al SNLG (vedi Appendice1).

Scopo delle raccomandazioni

Condizione in studio

Nel 2019 oltre 700.000 donne sono state screenate con il test HPV in Italia. Nei prossimi anni questo numero andrà ad aumentare man mano che le regioni completeranno l'implementazione dello screening con HPV. Circa il 7% di queste donne è risultato positivo al test (Survey GISCi 2021).

Le linee guida europee (von Karsa 2015), come quelle americane (Perkins, 2020), raccomandano di non inviare direttamente in colposcopia le donne HPV positive, ma di effettuare un test di triage per stabilire chi abbia bisogno di una colposcopia immediata e chi debba essere invece mandata a un controllo ravvicinato. Attualmente l'unico test raccomandato per il triage delle donne HPV positive è la citologia; nelle linee guida americane ed australiane è anche consigliato l'uso della tipizzazione parziale per decidere sull'invio in colposcopia immediata o meno, in aggiunta alla citologia, mentre nelle linee guida europee l'uso della tipizzazione nel triage è ancora considerato argomento di ricerca.

Da quando sono state condotte le revisioni sistematiche utilizzate per le linee guida europee sono stati pubblicati molti lavori e nuove evidenze sono state prodotte, rendendo necessaria la formulazione di domande cliniche e conseguenti raccomandazioni sulla possibilità o meno di utilizzare quelli che allora erano stati considerati biomarcatori promettenti ma ancora ad un livello di ricerca. Tra questi, oltre alla tipizzazione parziale, ci sono la p16, ora proposta commercialmente in combinazione con ki67, la sovraespressione degli oncogeni E6/E7, la tipizzazione completa e la metilazione dei geni virali e dell'ospite.

Popolazione

Donne in età di screening che sono risultate positive al test HPV di primo livello. Al momento l'uso dell'HPV primario è limitato alle donne di età 30-64, dunque questa è la popolazione inclusa. Questa popolazione potrà essere analizzata per differenti sottogruppi di rischio: storia di screening (primo test HPV di screening, precedente test HPV di screening negativo, precedente round di screening inizialmente HPV-positivo poi negativizzato); stato vaccinale (non vaccinata, vaccinata a 12 anni, vaccinata dopo inizio attività sessuale); età.

Per i test HPV che possono essere utilizzati nello screening si fa riferimento alla lista di test clinicamente validati secondo le raccomandazioni europee (Meijer 2009) che viene periodicamente aggiornata dal GISCI (<https://www.gisci.it/documenti-gisci>). Le raccomandazioni che verranno formulate non possono considerarsi valide in caso di test HPV differenti, che non dovrebbero essere utilizzati come test di screening.

Contesto

Screening della cervice uterina. Questo protocollo è parte del progetto “Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina” per il capitolo “Uso dei biomarcatori nella gestione delle donne HPV-positive”.

Sebbene le linee guida adottino un punto di vista di sanità pubblica, le evidenze su cui si basano le raccomandazioni e, nella quasi totalità dei casi le raccomandazioni stesse, si applicano anche a donne che siano risultate positive ad un test HPV effettuato a scopo di prevenzione al di fuori di un programma di screening organizzato.

Domande cliniche

Le domande cliniche prioritarizzate sono formulate secondo il seguente schema di Popolazione, Intervento, Comparatore, Outcome (PICO):

Popolazione: donne positive al test HPV di screening. Considerando i vari protocolli di screening adottati dalle varie nazioni, l'età sarà compresa fra i 21 minimo e i 65 anni massimo, e in larga parte ristretta a donne fra i 30 e i 60 anni.

Intervento: triage con i seguenti biomarcatori: p16/ki67; tipizzazione parziale (16/18); tipizzazione estesa (almeno 5 canali di risposta, inclusi 16, 18, e tre gruppi per gli altri ad alto rischio); combinazioni di biomarcatori. Al momento la metilazione non è stata ritenuta una tecnologia sufficientemente matura da rendere pertinente ed utile

la valutazione di un quesito clinico e la conseguente raccomandazione per il suo uso come test di triage nello screening. Inoltre, l'mRNA E6/E7, inizialmente prioritizzato, è stato escluso perché la letteratura più recente (Iftner 2019; Strang 2021), in particolare lo studio italiano NTCC2 (Giorgi Rossi 2021, Giorgi Rossi 2022), ha orientato verso l'uso come test primario.

Comparatore: triage con citologia

Outcome: cancro invasivo, CIN3+ come proxy del rischio di cancro, numero di colposcopie, numero di episodi/appuntamenti in cui la donna deve presentarsi all'ambulatorio per prelievi o controlli, trattamenti di CIN2+ non necessari, cioè per CIN2+ che siano regressive o che siano falsi positivi, esiti riproduttivi ed ostetrici conseguenti ai trattamenti non necessari.

Scenari previsti: il test di triage può individuare gruppi per i quali si ritenga più appropriato un invio diretto in colposcopia, un richiamo per test HPV a 12 mesi e invio in colposcopia diretto se anche il secondo test risulta positivo, richiamo a 12 mesi per test HPV con triage e poi richiamo a 24 mesi e invio diretto se positivo, e invio a 36 mesi per nuovo round di screening. Non è stato previsto un invio a più di tre anni per donne HPV positive e triage negative.

Per la valutazione degli outcome e per la scelta della durata dell'intervallo, il gruppo (Panel e CTS) ha deciso di adottare un criterio basato sul rischio immediato di CIN3+ per decidere dell'invio immediato in colposcopia e sul rischio cumulativo di CIN3+ a 3 o a 5 anni (a seconda di quale sia disponibile in letteratura) per invio ad ulteriori test. Il gruppo definirà delle soglie di rischio accettabili per l'invio immediato in colposcopia, o a 12, 24 o 36 mesi. Questo principio è già stato adottato dalle linee guida multi societarie USA (Perkins 2020) per la gestione delle donne positive pubblicate nel 2020.

Il gruppo ha deciso di adattare le soglie di rischio al contesto italiano, dove sono attivi da molti anni programmi di screening organizzato e il valore dato agli effetti desiderati e indesiderati potrebbe essere differente da quello dato dalle donne negli Stati Uniti. Come valori di ancoraggio per definire le soglie verranno utilizzati i rischi cumulativi sottostanti agli intervalli attualmente in uso: Pap-test negativo nella popolazione generale con intervallo triennale, HPV negativo con intervallo quinquennale, soglie accettabili e desiderabili per il valore predittivo positivo dell'invio immediato in colposcopia definite dal sistema di assicurazione di qualità delle linee guida europee e italiane (Arbyn et al. 2008; GISCi 2006 applicazione Bethesda 2001; Ronco 1999).

Un sottogruppo di lavoro è stato incaricato di formulare una proposta per le soglie di rischio considerate appropriate per un determinato intervallo e delle eventuali eccezioni in sottogruppi di donne.

Principi per individuare le soglie per la definizione del management di donne HPV+/trriage negativo

Il panel ha deciso di adottare, per le raccomandazioni sull'uso dei biomarcatori nel triage delle donne HPV-positive, il principio di un uguale management per uguale livello di rischio. Tale principio è stato proposto da diverse Società Scientifiche internazionali (Kyrgiou 2020; Cheung 2020; Castle 2008) ed è stato adottato per le linee guida (LLGG) USA (Perkins 2020).

Si riconosce che lo scopo dello screening della cervice uterina è quello di prevenire l'insorgenza del carcinoma della cervice uterina attraverso il trattamento delle lesioni pre-cancerose CIN2 e CIN3. Queste lesioni sono, però, altamente regressive, e solo una minoranza di esse progredisce a cancro (Loopik 2021). Date la scarsa invasività del trattamento, la possibilità di lasciare l'organo nella sua completa funzionalità, contrapposte all'alta letalità del cancro invasivo, è comunemente accettato un numero di trattamenti di CIN2+ per cancro evitato piuttosto alto. Ciononostante, il trattamento non è privo di conseguenze, infatti aumenta la probabilità di parto pretermine e di altri esiti riproduttivi avversi (Kyrgiou 2017).

L'obiettivo è dunque minimizzare l'incidenza di cancro invasivo e allo stesso tempo minimizzare il numero di CIN2+ trattate per ottenere questo risultato, considerando però il diverso peso per le donne che hanno i due esiti.

Si riconosce, dunque, che il rischio da misurare per prendere decisioni è quello di cancro invasivo, ma data l'alta efficacia preventiva dei protocolli di screening e follow up attuati fino ad oggi, l'occorrenza di cancro invasivo durante il follow up di donne HPV-positive e triage-negative è trascurabile e dunque non è misurabile. Un suo proxy è l'occorrenza di CIN di alto grado (Schiffman 2020; IARC Handbook 2005 e 2021). Si preferisce adottare il rischio di CIN3+, escludendo le CIN2, perché la probabilità di regressione delle CIN2 è maggiore rispetto a quella delle CIN3 (Taino 2018; Schiffman 2020; IARC Handbook 2021) e ciò le rende un peggior proxy del rischio di cancro. Inoltre, la probabilità di individuare queste lesioni è fortemente influenzata dalla frequenza dei controlli adottata: controlli più frequenti individuano

più lesioni, dunque portano ad una stima di rischio più alta, a parità di rischio di lesioni clinicamente rilevanti. Anche le CIN3 sono regressive, ma la regressione è minore e i tempi di persistenza più lunghi (IARC Handbook 2021).

Il panel riconosce che non tutte le CIN3 hanno la stessa probabilità di progressione a cancro. I fattori noti più importanti che possono modificare questa probabilità sono:

1) Fattori legati al virus, in particolare i tipi virali 16, 18, e probabilmente 45, hanno un rapporto fra prevalenza nelle CIN e prevalenza fra i cancri a favore di quest'ultima in confronto agli altri tipi ad alto rischio (Smith 2007); inoltre, hanno un'età media all'insorgenza più bassa, suggerendo una progressione più rapida fra infezione e trasformazione neoplastica (De Sanjosè 2010).

2) Alcune evidenze suggeriscono che lesioni presenti da molto tempo senza essere state individuate prima hanno più alta probabilità di progredire a cancro (Ronco 2014); ciò implicherebbe che le lesioni prevalenti in donne mai sottoposte a screening o in donne più anziane precedentemente sottoposte a screening con il solo Pap test abbiano una probabilità più alta di progressione.

3) Fattori legati allo stato immunitario della donna (IARC Handbook 2021).

4) Infine, un discorso particolare meritano le lesioni ghiandolari HPV correlate che hanno una fase pre-invasiva probabilmente più breve, più difficile da campionare sia tramite campioni citologici, sia tramite biopsia colpoguidata e sono, nella stragrande maggioranza, causate dai tre tipi che hanno una più rapida progressione neoplastica, HPV16/18/45 (Castellsagué 2006).

Queste condizioni, sebbene la modificazione del rischio a esse attribuibile sia difficile da quantificare, devono essere considerate quando si usa il rischio di CIN3+ come proxy del rischio di cancro invasivo.

Tenendo conto delle limitazioni viste, l'endpoint adottato per stimare il rischio delle donne su cui basare il loro management è il CIN3+.

Il razionale dell'uso dei biomarcatori di triage

Il test HPV è più sensibile della citologia, ma ha una minore specificità (Koliopoulos 2017). Il tasso di positività all'HPV nella popolazione generale di molti paesi europei è troppo alto perché sia sostenibile un processo di screening che preveda l'invio diretto in colposcopia, inoltre l'invio in colposcopia per condizioni con una

bassa prevalenza di lesioni CIN3 aumenta la probabilità di sovra-trattamento di lesioni regressive e i falsi positivi istologici (Dalla Palma 2008). Per questi motivi l'invio diretto in colposcopia delle donne HPV-positive non è raccomandato.

Il razionale del test di triage è dunque quello di identificare tra le donne HPV positive quelle con maggiore rischio immediato di CIN3, cioè prevalenza di lesioni, da quelle con minor rischio di lesione che potranno essere ritestate in seguito, a un intervallo che garantisca un rischio minimo di sviluppare un cancro. Il vantaggio del triage in termini di aumento di efficienza e di riduzione del sovra-trattamento si realizza solo se in questo lasso di tempo una parte non trascurabile delle donne HPV-positive/triage-negative otterranno la clearance virale e dunque risulteranno negative al test di controllo o comunque il numero di controlli effettuati dalla donna risulterà minore grazie alla loro minor frequenza.

Possibili modalità di gestione delle donne HPV-positive/triage-negative

Mentre per le donne con triage positivo la gestione è sempre l'invio immediato in colposcopia, per le donne HPV-positive/triage negative è possibile prevedere differenti modalità di gestione. Secondo le linee guida Europee, che raccomandano solo la citologia come test di triage, i possibili management delle donne HPV-positive/citologia-negativa sono:

- ripetizione della citologia a 6/12 mesi: in caso di citologia negativa la donna ritorna a screening
- ripetizione del test HPV con triage citologico dopo almeno 12 mesi: in caso di HPV-positivo e citologia positiva la donna va in colposcopia, se HPV-positivo e citologia negativa la donna può andare in colpo, ripetere a 12 mesi o andare a screening; in caso di HPV-negativo non dovrebbe essere fatta la citologia e la donna va a screening.
- ripetizione dell'HPV da solo dopo almeno 12 mesi: se HPV positivo la donna va in colposcopia, se negativo va a screening.

Quest'ultimo è il protocollo applicato dai programmi di screening italiani. La prima opzione non ha mai trovato sufficiente consenso in Italia per essere proposta ed è attuata al momento dal programma dei Paesi Bassi. La seconda opzione, che al controllo ad un anno ripete il triage con invio in colposcopia delle donne HPV-positive/citologia-positiva e invio a 12 mesi delle HPV-positive/citologia-negative è quella adottata dal nuovo programma di screening in Inghilterra.

Il protocollo attualmente in uso in Italia ha dimostrato una buona performance in termini di sensibilità (detection rate complessiva molto superiore alla detection con citologia in tutti i programmi) e anche in termini di riduzione delle colposcopie immediate (30% di positività alla citologia di triage) (Ronco 2015). Il numero di colposcopie necessarie rimane però più alto di quello richiesto dallo screening con citologia primaria, in quanto la clearance dell'HPV nelle donne HPV-positive/citologia-negative, quando ritestate ad un anno, è mediamente del 45% (Ronco 2015; 2016): così si ha una riduzione teorica (non tenendo conto delle donne perse al follow up) di circa il 32% delle colposcopie rispetto all'invio diretto.

I recenti studi che hanno provato ad applicare altri biomarcatori rispetto alla citologia, hanno mostrato come la performance generale dell'algoritmo di screening adottato dai programmi italiani non sia molto influenzata dalla sensibilità e specificità del test di triage (Ronco 2016; Giorgi Rossi 2021; Gustinucci 2021).

Per questo motivo l'applicazione dei biomarcatori di triage in queste linee guida viene valutata per la loro capacità di cambiare il management delle donne HPV-positive/triage-negative, sulla base del loro rischio di CIN3+ a 3/5 anni. A questo scopo viene considerata anche la possibilità che il biomarcatore utilizzato come test di triage identifichi un gruppo di donne con un rischio sufficientemente basso da permettere l'invio delle donne HPV-positive/triage-negative a un controllo a tre anni.

Attuali soglie esplicite ed implicite

Le opzioni limite, invio in colposcopia e invio a 5 anni, circoscrivono la definizione della funzione.: Se le donne con biomarcatore positivo non avessero un rischio sufficientemente alto per l'invio immediato in colposcopia, il biomarcatore non potrebbe essere utile. Dall'altro, se il biomarcatore è in grado di individuare un gruppo di donne negative con rischio inferiore alla soglia per l'invio a 5 anni, tale biomarcatore sarebbe candidato come test di screening primario.

In questo documento si adotta il rischio di CIN3+ come proxy del rischio di cancro, mentre alcune soglie di consuetudine attualmente in uso in Italia sono definite sulla base del rischio di CIN2+. Per trasformare le soglie in uso, si può applicare la proporzione di CIN3+ sulle CIN2+ osservata nelle survey GISCi, che è circa pari alla metà.

Soglie attualmente esplicitate:

- >5% VPP CIN2+ per l'invio in colposcopia dell'ASC-US (CIN3+ si può approssimare a >2.5%).

Soglie implicite:

- VPP CIN2+ per invio in colposcopia HPV+/cito+: >15% primi esami; >5% secondi esami (VPP per CIN3+ 2.5%/7.5%)
- Richiamo a 3 anni per Pap negative: 90° percentile detection rate CIN2+ con HPV dopo Pap a 3 anni 9.3/1000, circa metà CIN3+ (5/1000, come valore delle LLGG USA).
- Richiamo a 5 anni per HPV negative: non si può calcolare ancora un 90° percentile, ma i dati a 3/4 anni indicano una DR CIN2+ di circa il 2/1000 (survey GISC 2019), nelle LLGG USA 1.5/1000 a 5aa.
- Invio a ripetizione 6/12 mesi dell'ASC-US: VPP <5% per CIN2+ raccomandato, possibile per VPP fra 5-10% (VPP per CIN3+ 2.5/5%).
- Invio a ripetizione 12m HPV+/cito-: queste donne hanno un rischio a 3/5aa pari alla somma del VPP delle HPV persistenti a 12m (8% CIN2+) e delle donne HPV+/HPV- (Del Mistro 2019) che in Italia è 0.3% e in Olanda 2%, possiamo assumere 1%, cioè circa $8\% \times 0.55 + 1\% \times 0.45 = \sim 5\%$.

Problema: il rischio a 5 anni non è noto per quasi nessuno dei biomarcatori. Le soglie implicite attuali sono basate su osservazioni a 3 anni, perché i protocolli di screening con citologia e molti dei trial iniziali con HPV adottavano intervalli triennali. Anche quando gli studi hanno osservato le donne fino a 5 anni, i 2 anni aggiuntivi di follow up possono aggiungere lesioni trovate in ritardo, ma in assenza di un nuovo round di screening in questi anni di follow up aggiuntivi, difficilmente potranno riportare lesioni trovate in donne negative al test di screening.

Per queste LLGG si dovrà esplicitare questo limite metodologico e le soglie di rischio prospettico saranno definite sulla base di studi e osservazioni in cui le donne sono state per lo più ritestate dopo 3 anni (inclusando anche quei pochi studi che eventualmente forniscano realmente una stima a 5 anni).

Nella valutazione degli studi sarà necessario tenere conto del fatto che il rischio di infezione e la prevalenza di lesioni mostrano una variabilità geografica importante tra Paesi anche della stessa area (ICO – HPV information Centre) e dunque i rischi osservati in studi condotti in altri Paesi potrebbero sovrastimare o sottostimare il rischio a pari condizioni in donne Italiane. Inoltre, la distribuzione dei genotipi mostra una variabilità geografica importante tra paesi anche della stessa area.

Gli scenari proposti

Il gruppo di lavoro propone al panel due possibili set di soglie di rischio.

La prima opzione è identica a quella proposta dalle linee guida USA e implicitamente adottata dal protocollo italiano:

- invio immediato in colposcopia/invio ad 1 anno
- invio ad un anno/invio a tre anni
- invio a tre anni/invio a 5 anni

Il secondo set di soglie invece individua un'ulteriore possibilità di gestione/intervallo:

- invio immediato in colposcopia/invio ad 1 anno
- invio ad un anno/invio a due anni
- invio a due anni/invio a tre anni
- invio a tre anni/invio a 5 anni

Sulla base delle soglie implicite ed esplicite adottate al momento dai programmi sulla base delle attuali linee guida italiane ed europee, possiamo dire che il rischio per invio immediato in colposcopia dovrebbe superare il 5% per CIN2+ (circa 2.5% per CIN3+) ma che si aspira ad avere almeno 15% di VPP per CIN2+, pari a 7.5% per CIN3+.

Questione 1: che soglia di rischio per invio a colposcopia immediato?

Range plausibile da 2.5% a 7.5% per CIN3+.

Dare due valori, minimo e auspicabile? Se si dà un solo valore, quale?

Decisione presa: dare due valori, minimo e auspicabile.

Donne con rischio di CIN3+ inferiore al 2.5% non dovrebbero essere inviate a colposcopia immediata (valore accettabile del VPP 2.5% e auspicabile superiore al 7.5%).

Questione 2: che soglia di rischio per invio a nuovo round di screening con HPV a 3 anni?

Il 90° percentile detection rate CIN2+ con HPV dopo Pap a 3 anni è del 9.3/1000, circa metà delle lesioni sono CIN3+, per un rischio cumulativo di CIN3+ a 3 anni del 5/1000. La detection può essere più alta in alcuni sottogruppi (donne giovani, primo round di screening), il panel giudica un range plausibile per questa soglia dallo 0.5% all'1%.

Decisione presa: mantenere il range proposto.

Donne con un rischio di CIN3+ a 3/5 anni inferiore a 0.5% e comunque non superiore a 1%, possono essere inviate per un nuovo round di screening a 3 anni.

Questione 3: che soglia di rischio definisce l'invio a nuovo round di screening con test HPV a 5 anni?

Sulla base dei risultati preliminari dei programmi di screening con HPV Italiani, il rischio di CIN2+ a 5 anni dopo HPV negativo è intorno all'1 per mille, quello di CIN3+ è ancora più basso; non è possibile definire un 90° percentile dei programmi italiani, ma sulla base del range di detection rate osservato fra regioni (da 0.4 a 4 per 1000), questo dovrebbe essere compreso nel 4 per mille per il rischio di CIN2+ e dunque entro il 2 per mille per CIN3+; le linee guida USA accettano un rischio dell'1.5 per mille. Il rischio nelle donne HPV-negative è stato ritenuto il rischio minimo per un invio a 5 anni dalle linee guida Europee che infatti aprono ad intervalli più lunghi per donne HPV-negative.

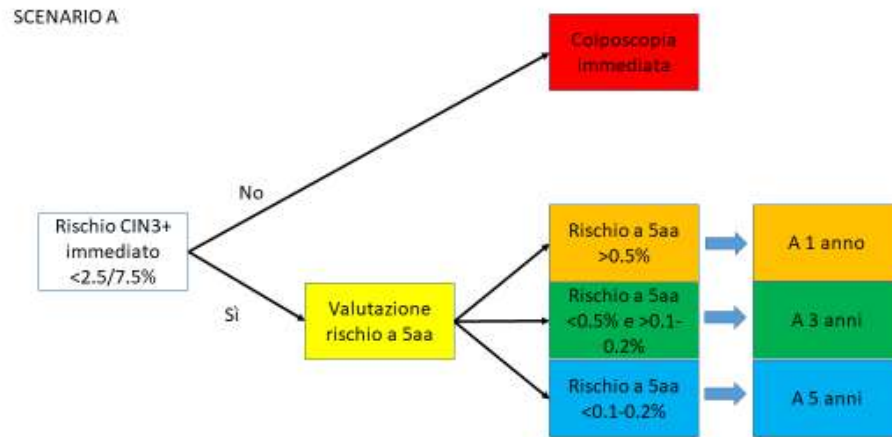
Decisione: donne con un rischio di CIN3+ inferiore al 2 per mille dovrebbero essere mandate a nuovo screening a 5 anni. È auspicabile che test validati di screening raggiungano un valore predittivo negativo prospettico a 5 anni nella popolazione generale inferiore al 99.9% (ovvero un rischio di CIN3+ minore dell'1%).

Questione 4: è opportuno distinguere due gruppi, con relativi intervalli di rischio, uno che viene inviato a 1 anno senza triage e uno che viene inviato ad 1 anno con triage?

Il panel valuta dunque i due scenari:

Scenario A:

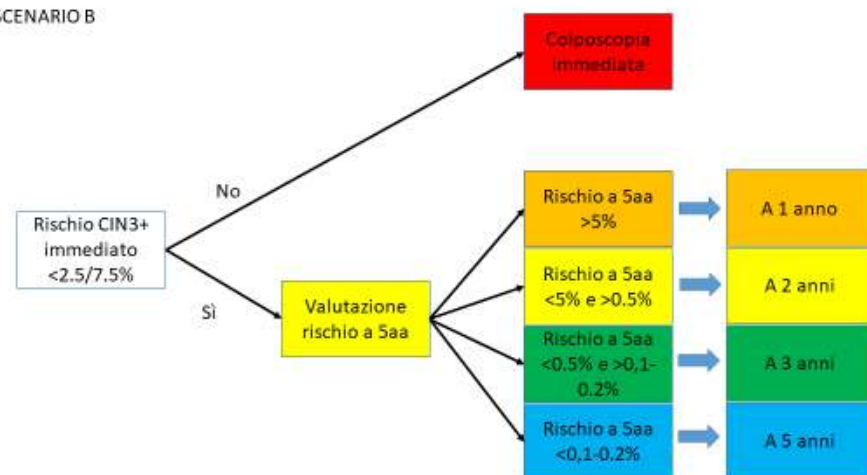
Nella prima ipotesi, dunque, a 1 anno vanno tutte le donne con rischio minore dell'invio in colposcopia e maggiore dell'invio a tre anni.



Scenario B

- A un anno andrebbero donne con rischio immediato di CIN3+ <2.5-7.5% ma rischio di CIN3+ a 3/5 anni >5%.
- A due anni andrebbero donne con rischio a 3/5aa <5% ma >3 (2.7 o 5) /100.

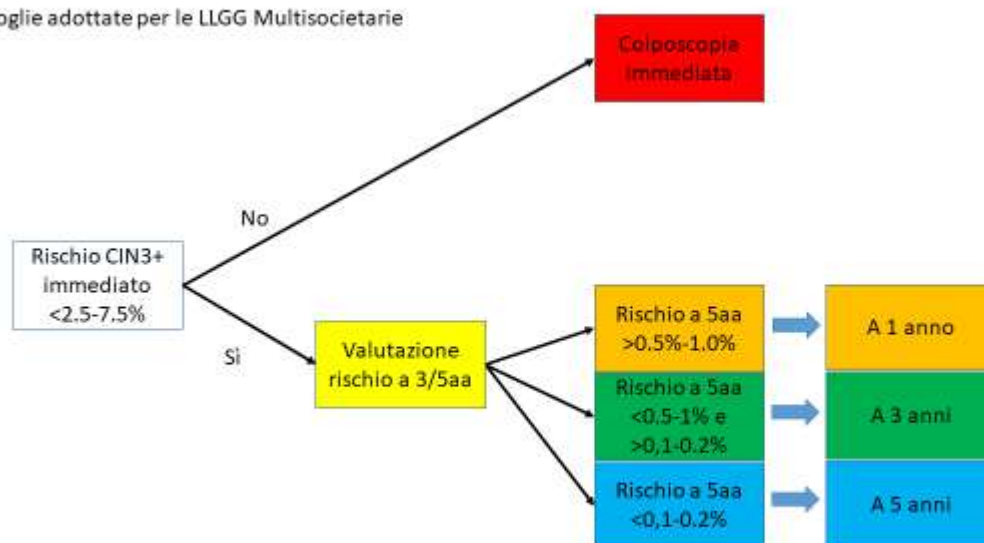
SCENARIO B



Decisione: dato che il livello di sicurezza dei due management è molto simile, ma hanno differenti effetti desiderati e indesiderati in termini di numero totale di episodi (appuntamenti) per ulteriori test e di colposcopie, il Panel decide di formulare un PICO per produrre una raccomandazione su quale management utilizzare per donne HPV-positive/citologia-negative al test di base e che risultino ancora HPV-positive/citologia-negative al richiamo ad un anno: colposcopia immediata vs richiamo ad un anno per test HPV.

Il panel decide di non identificare una soglia di rischio per distinguere quale dei due management applicare.

Soglie adottate per le LLGG Multisocietarie



In questo capitolo delle linee guida, il panel ha valutato diversi test (citologia, genotipizzazione dell'HPV parziale o estesa ed espressione di p16/ki67), da soli o in combinazione fra loro. Il panel ha individuato differenti algoritmi in cui il risultato definisce la gestione della donna (invio diretto in colposcopia o ripetizione del test HPV dopo uno o tre anni); il test di triage può distinguere due o tre livelli di rischio.

Tramite revisioni sistematiche e analisi degli studi finanziati dal Ministero della Salute Italiano (NTCC e NTCC2) si è stimato il rischio associato a ciascun risultato di test di triage o combinazioni di test. L'approccio basato sul rischio ha permesso di ridurre gli scenari plausibili identificando per ogni esito dei test di triage l'azione conseguente sulla base delle soglie di rischio concordate. Sono stati poi quantificati gli effetti desiderati (riduzione del rischio di cancro) e indesiderati (numero di episodi, cioè appuntamenti per ulteriori test, colposcopie, trattamenti non necessari e esiti ostetrici associati) per ogni scenario. Questa procedura ha permesso di applicare una strategia razionale per limitare il numero di confronti binari da valutare.

Protocollo per le revisioni sistematiche e sintesi dei risultati

Protocollo definito e sottoposto a revisione esterna nel 2021

Identificazione delle evidenze necessarie

Per ottenere stime degli outcome d'interesse nel caso di triage con citologia (comparatore) e nel caso di uso di biomarcatori (intervento) nei differenti scenari di intervallo per il richiamo delle donne HPV-positive/triage-negative, il panel e l'evidence review team hanno analizzato i seguenti bisogni informativi per l'emissione delle raccomandazioni sull'uso dei biomarcatori nel triage:

- accuratezza cross-sectional dei differenti biomarcatori e delle combinazioni; in particolare: sensibilità, VPP e VPN (valore predittivo positivo e negativo)
- rischio a 3/5 anni di cancro, CIN3+ e CIN2+ (come outcome secondario) in donne HPV-positive/triage-negative
- prevalenza di positività al biomarcatore in donne HPV-positive
- clearance dell'HPV in donne HPV-positive/triage-negative

Ricerche della letteratura e fonti dati

Le strategie di ricerca saranno dunque differenti per i quattro bisogni informativi identificati, per ognuno dei quali si riporta qui una descrizione della metodologia che si intende adottare.

Accuratezza cross-sectional dei differenti biomarcatori

Il panel e l'evidence review team hanno deciso di utilizzare le revisioni sistematiche prodotte dal progetto COHEAHR (COMparing HEAlth services interventions for the prevention of HPV-Related cancer), finanziato dalla Commissione Europea e appena conclusosi. Qualora non siano disponibili informazioni su sensibilità, specificità

e VPP per alcune delle combinazioni considerate nei PICO, si chiederà agli autori delle revisioni sistematiche se tali dati sono derivabili dai loro database di estrazione. Solo se l'informazione non è disponibile tramite il progetto COHEAHR, si valuterà l'opportunità di fare una revisione sistematica ex novo.

Le caratteristiche della revisione sistematica sono:

- revisione sistematica delle opzioni di triage per la gestione delle donne HPV+
- sensibilità, specificità, rischio di CIN3+ (PPV) se triage+ o triage- (cNPV), referral rates
- 49 scenari che utilizzano un reflex testing al baseline (T1) con o senza un secondo test (T2): questi scenari derivano dalla revisione COHEAHR e considerano diversi biomarcatori e diversi endpoint; sono stati utilizzati solo quelli pertinenti ai biomarcatori valutati in questa raccomandazione
- test inclusi (singoli, in combinazione):
citologia ASC-US+, LSIL+, ASC-H+, HSIL+
genotipizzazione parziale (HPV16, HPV16/18), genotipizzazione più estesa,
p16, p16/Ki67,
marcatori di metilazione.

I risultati delle revisioni sistematiche non sono ancora stati pubblicati in riviste peer-review, ma sono stati presentati all'EUROGIN 2019.

Estrazione dei dati

Si prenderà quella fatta dagli autori della revisione COHEAHR.

La scelta di non aggiornare le revisioni sistematiche per l'accuratezza dei biomarcatori di triage è giustificata dalle seguenti considerazioni:

- 1) La raccolta di studi per rischio prospettico non ha fatto emergere dati in contrasto con quanto riportato dalla revisione sistematica COHEAHR del 2019

- 2) I parametri di accuratezza stimati dalle revisioni sistematiche sono utilizzati solo per la sensibilità cross sectional in quanto la positività (e dunque la specificità cross sectional) viene da studi italiani e il rischio a 3/5 anni dai dati prospettici di grandi coorti come da protocollo
- 3) Nessuna ulteriore pubblicazione da progetti europei, incluso il progetto COHEAHR.

Rischio di bias

Si adotterà quello fatto dagli autori della revisione COHEAHR.

La qualità degli studi verrà poi utilizzata per la costruzione delle tabelle 'Summary of Findings' previste dal processo GRADE, utilizzando il GRADEpro software. La qualità per outcome verrà valutata con i criteri GRADE.

Strategia per la sintesi dei dati

Si prenderà la sintesi meta-analitica fatta dagli autori della revisione COHEAHR.

Il framework per le domande sui biomarcatori diagnostici del GRADEpro verrà utilizzato con cautela; infatti, per la maggior parte dei biomarcatori candidati l'applicazione del teorema di Bayes che assume la specificità costante e il valore predittivo positivo variabile a seconda della prevalenza della malattia non è valida (Giorgi Rossi 2012). La maggior parte dei biomarcatori candidati ha come target del test un fattore di rischio per lo sviluppo di lesione di alto grado, non segni o conseguenze della lesione di alto grado stessa. In questa situazione i falsi positivi sono rappresentati soprattutto da donne in cui si ha la presenza del biomarcatore, ma la malattia non è presente; dunque, non dipendono dall'accuratezza analitica del test. La probabilità che la malattia si sviluppi o sia presente dato che il biomarcatore è presente non dipende dalla prevalenza di malattia nella popolazione. Per questo motivo verranno utilizzati i valori predittivi osservati e non si faranno modellizzazioni basate sull'assunto della specificità costante.

Analisi per sottogruppi

Sebbene non siano state previste dagli autori delle revisioni, il panel potrà chiedere all'Evidence Review Team (ERT) di indagare se sia possibile identificare sottogruppi di studi che possano dare stime per: studi condotti in programmi di screening organizzati Italiani, donne con un precedente round di screening con HPV negativo; donne vaccinate; donne <35 anni; donne >50 anni.

Rischio a 3/5 anni di cancro, CIN3+, CIN2+ in donne HPV-positive/triage-negative.

Il panel e l'ERT hanno individuato nella stima del rischio di CIN3+ a 3/5 anni per le donne HPV-positive/triage-negative una criticità. Le revisioni sistematiche del progetto COHEAHR non hanno affrontato il tema, mentre il progetto H2020 RISCC (risk-based screening for cervical cancer) non è previsto che pubblichi in modo sistematico a breve termine le stime dei rischi prospettici per gruppi di donne con biomarcatori negativi. Sarà necessario dunque produrre una sintesi delle evidenze ex-novo.

È inoltre ragionevole supporre che dati sulla clearance dell'HPV in donne triage negative, se disponibili, potranno essere estratti solo da un sotto-insieme degli studi che produrranno stime di rischio longitudinali per CIN3+.

Per ottenere stime affidabili del rischio longitudinale in questi gruppi di donne sono necessari studi di grandi dimensioni e con follow up lungo, data la rarità degli eventi e l'orizzonte temporale scelto. Questo limita la quantità di studi realmente informativi a poche grandi coorti disponibili a livello internazionale. Per contro la quantità di biomarcatori e la ricchezza della letteratura pubblicata sull'argomento fanno sì che qualsiasi strategia di ricerca produca enormi quantità di abstract da valutare per l'inclusione. Inoltre, per quanto riguarda la tipizzazione parziale o completa, è possibile che l'informazione sul rischio a lungo termine non sia riportato nell'abstract dei lavori pubblicati quando questi riguardano i grandi trial di popolazione che hanno valutato l'efficacia del test HPV, in quanto la valutazione delle strategie di triage poteva essere un obiettivo secondario.

Si propone dunque una strategia di ricerca mista, mirata ad ottimizzare la sensibilità per studi che soddisfino le due condizioni necessarie perché siano informativi, cioè la valutazione dei biomarcatori nelle donne HPV-positive e un follow up lungo:

- 1) Ricerca di dati di follow up collegati agli studi inclusi nella revisione sistematica per l'accuratezza cross-sectional.
- 2) Valutazione dei criteri d'inclusione per una serie di grandi coorti con lungo follow up individuate dalle seguenti fonti: Revisione sistematica dei trial e degli studi osservazionali sull'efficacia del test HPV come test primario di screening condotta dalla USPSTF (<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/evidence-summary/cervical-cancer-screening2#methods>); fonti incluse nelle recenti linee guida americane per la gestione delle donne HPV positive; coorti incluse nella revisione sistematica per la definizione dell'intervallo nelle donne HPV-negative nelle linee guida Europee 2015.

Studi inclusi

- Studi prospettici di coorte (con reclutamento prospettico o basati su dati di archivio raccolti prospetticamente), inclusi i bracci d'intervento degli studi randomizzati che hanno confrontato lo screening con HPV a quello con la citologia.
- Studi retrospettivi caso controllo, se non sono disponibili studi di coorte.

Selezione degli studi ed estrazione dei dati

Tutti gli studi identificati dalla strategia saranno valutati indipendentemente da due revisori per l'eleggibilità sulla base di titolo ed abstract. Degli studi potenzialmente eleggibili si recupererà il testo completo e si esaminerà la bibliografia per controllare l'esistenza di altri articoli potenzialmente eleggibili sfuggiti alla strategia di ricerca, e anche di questi sarà recuperato il testo completo. I criteri di inclusione ed esclusione saranno valutati da due revisori; in caso di disaccordo, si procederà a una discussione con un terzo revisore e si risolverà per consenso.

L'estrazione sarà poi condotta da un singolo revisore utilizzando una scheda predefinita che raccoglie le seguenti informazioni: anno, autore, Paese, disegno e obiettivi dello studio, popolazione inclusa e dimensione campionaria, descrizione dei test effettuati e del management (criteri di invio in colposcopia), follow up e tempo per la misurazione degli outcome, endpoint, risultati, eventuali risultati in sottogruppi.

Le informazioni sul rischio a lungo termine (≥ 2 aa) saranno raccolte qualsiasi sia la modalità in cui è riportato il rischio (curve cumulative tipo Kaplan–Meier, stime a follow up fisso, funzioni di rischio o di sopravvivenza). Qualora il lavoro fornisca solo stime di rischio relativo fra differenti gruppi di donne, si cercherà di ricostruire il rischio assoluto: in prima istanza, ancorandolo al rischio in un gruppo di riferimento o nell'intera popolazione dello studio in esame; in seconda istanza, utilizzando il rischio di baseline del gruppo per il quale si dispone della stima più precisa e contesto specifica sulla base degli altri studi, i.e. utilizzando la stima di rischio per citologia negativa o HPV negativo da NTCC.

Valutazione del rischio di bias dei singoli studi e della certezza delle stime per singolo outcome.

Scopo della revisione sistematica è quello di quantificare il rischio cumulativo nei singoli gruppi. Non siamo interessati a un confronto fra due interventi, gli strumenti per la valutazione del rischio di bias (risk of bias, RoB) non sono dunque del tutto pertinenti. Si utilizzeranno i criteri pertinenti per l'accuratezza delle stime assolute. Con questa premessa, verrà utilizzato il ROBINS-I tool per l'assessment del RoB studio specifico (Sterne Jonathan AC et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions BMJ 2016; 355:i4919).

La qualità degli studi verrà poi utilizzata per la costruzione delle tabelle 'Summary of Findings' previste dal processo GRADE, utilizzando il software GRADEpro. La qualità per outcome verrà valutata con i criteri GRADE.

Strategia per la sintesi dei dati

Stime di rischio a 3/5 anni con i relativi intervalli di confidenza saranno prodotte tramite meta-analisi con modelli ad effetti casuali, quando possibile. Se metodologie o durata del follow up saranno troppo differenti fra gli studi, si riporterà un range.

I risultati verranno riportati nelle tabelle ‘Summary of Findings’ e nelle ‘Evidence to Decision tables’, utilizzando il software GRADEpro.

Prevalenza di positività al biomarcatore in donne HPV-positive

La prevalenza di positività al biomarcatore è un’informazione utile per stimare gli outcome: numero di colposcopie, numero di test e di episodi necessari, cioè a quanti appuntamenti in ambulatorio la donna si deve presentare. I dati di prevalenza sono fortemente contesto specifici. Per questo scopo, si privilegeranno i grandi studi italiani condotti sull’argomento: survey GISCi (citologia, tipizzazione parziale), NTCC (citologia, tipizzazione, p16 e le combinazioni fra questi biomarcatori), NTCC2 (citologia, tipizzazione parziale, p16/ki67, mRNA E6/E7, a breve tipizzazione completa¹ e tutte le combinazioni), studio Umbria (citologia, tipizzazione parziale, p16/ki67, mRNA E6/E7, a breve tipizzazione completa e tutte le combinazioni). Solo se non sono presenti informazioni in questi database o se la stima è estremamente imprecisa, si cercherà l’informazione nelle revisioni sistematiche utilizzate per l’accuratezza cross-sectional.

Il razionale di questa scelta metodologica è quello di privilegiare evidenze raccolte in un contesto epidemiologico vicino a quello dove dovranno essere applicate le raccomandazioni. I valori di prevalenza di positività ai biomarcatori sono molto influenzati dalla prevalenza di infezione da HPV, dalla storia di screening delle donne e, per quanto riguarda la citologia, dalle scuole di lettura del Pap test. Queste variabili di contesto e la scarsa generalizzabilità porta a privilegiare dati locali, rispetto a stime medie ottenute da una revisione sistematica di studi con risultati eterogenei fra loro.

¹ La genotipizzazione completa dei campioni delle donne arruolate in NTCC2 è stata effettuata nel 2021, successivamente all’approvazione di questo protocollo; l’ERT ed il panel hanno avuto a disposizione i dati originali disaggregati per il calcolo dei parametri pertinenti prima della pubblicazione. L’articolo contenente i dati è stato pubblicato il 17 maggio 2024: EBioMedicine 2024; 104: 105149.

Selezione degli studi ed estrazione dei dati

Tutti gli studi identificati dalla strategia saranno valutati da due revisori indipendentemente per l'eleggibilità sulla base di titolo ed abstract. Degli studi potenzialmente eleggibili si recupererà il testo completo e si esaminerà la bibliografia per controllare l'esistenza di altri articoli potenzialmente eleggibili sfuggiti alla strategia di ricerca, anche di questi sarà recuperato il testo completo. I criteri di inclusione ed esclusione saranno valutati da due revisori, in caso di disaccordo, si procederà a una discussione con un terzo revisore e si risolverà per consenso.

L'estrazione sarà poi condotta da un singolo revisore utilizzando una scheda predefinita che raccoglie le seguenti informazioni: anno, autore, paese, disegno e obiettivi dello studio, popolazione inclusa e dimensione campionaria, descrizione dei test effettuati e del management (criteri di invio in colposcopia), follow up e tempo per la misurazione degli outcome, endpoint, risultati, eventuali risultati in sottogruppi.

Valutazione del rischio di bias dei singoli studi e della certezza delle stime per singolo outcome

Valgono alcune delle considerazioni viste per il rischio a lungo termine. Verrà utilizzato il ROBINS-I tool per l'assessment del RoB studio specifico. (Sterne JA et al, 2016).

La qualità degli studi verrà poi utilizzata per la costruzione delle tabelle 'Summary of Findings', utilizzando il software GRADEpro. La qualità per outcome verrà valutata con i criteri GRADE.

Strategia per la sintesi dei dati

Stime di prevalenza con i relativi intervalli di confidenza saranno prodotte tramite meta-analisi qualora possibile ed utile; in presenza di stime con base molto numerosa (es. survey GISCi) e studi con numerosità molto minore, si riporterà la stima più precisa e si faranno considerazioni sulla coerenza fra dato da programmi e dato da studi e sulla maggiore o minore applicabilità delle due stime al contesto di riferimento.

I risultati verranno riportati nelle tabelle ‘Summary of Findings’ e nelle ‘Evidence to Decision tables’, utilizzando il software GRADEpro.

Analisi per sottogruppi o stratificate

Potranno essere effettuate, se pertinenti, analisi stratificate per donne con un precedente screening con HPV negativo; donne vaccinate; donne <35 anni; donne >50 anni.

Clearance dell’HPV in donne triage-negative

Da un’analisi preliminare della letteratura è emerso che i dati sulla clearance in donne HPV-positive /triage-negative oltre al dodicesimo mese sono assenti o non sono riportati in modo utile per la maggior parte dei biomarcatori analizzati. Si procederà comunque alla ricerca di questi dati negli studi prospettici inclusi nella revisione sistematica per il rischio di CIN3+. Qualora non siano disponibili dati sulla clearance a 12, 24 e 36 mesi in donne con una particolare condizione di negatività al triage (singolo test o combinazione di test), si procederà a una modellizzazione della curva di clearance nel tempo utilizzando il dato di clearance in donne con un pattern di test negativi simile o con simile VPN partendo dal valore di clearance specifico per il biomarcatore a 12 mesi.

Per questa modellizzazione si utilizzeranno i dati degli studi italiani NTCC e NTCC2 e della coorte dell’Umbria in prima istanza. Qualora non dovessero essere disponibili i dati necessari per la clearance a lungo termine si utilizzeranno i dati dello studio ARTISTIC (Kitchener HTA 2009).

Prioritarizzazione dei PICO

I PICO inclusi in questo capitolo delle linee guida sono stati prioritarizzati dal panel su proposta del CTS. I quesiti di potenziale interesse sono stati formulati dal CTS e poi sottoposti al panel che li ha valutati per il livello di priorità e ha integrato con proposte su ulteriori domande. La lista dei PICO completa del capitolo è riportata nel box I, che riporta anche la numerazione che verrà poi adottata per i riferimenti nella descrizione della metodologia usata.

Prioritarizzazione degli outcome

Per ogni PICO si è proceduto a un brainstorming per individuare gli outcome pertinenti alla domanda clinica che fossero realmente importanti per poter prendere una decisione sulla base degli effetti desiderati e indesiderati che le due opzioni valutate nel PICO comportano per la donna. Si è poi proceduto a prioritarizzare gli outcome: 9 proposti, 8 valutati come critical e 1 come important (esiti riproduttivi al trattamento). Nel Box 1 (pag. 67) sono riportati gli outcome valutati per ogni quesito.

Secondo il metodo GRADE, gli outcome devono essere classificati in base all'importanza che hanno per prendere una decisione. Sulla base di una scala numerica da 1 a 9, si distinguono tre sottogruppi: di limitata importanza (punteggio 1-3), importanti ma non critici (punteggio 4-6), critici (punteggio 7-9). Per la produzione di questa linea guida, la prioritarizzazione degli outcome è stata votata dai singoli panellisti e discussa in plenaria.

Bibliografia relativa allo scopo delle raccomandazioni e al protocollo per le revisioni sistematiche

Benevolo M, Ronco G, Mancuso P, Carozzi F, De Marco L, Allia E, Bisanzi S, Rizzolo R, Gustinucci D, Del Mistro A, Frayle H, Confortini M, Viti J, Iossa A, Cesarini E, Bulletti S, Passamonti B, Gori S, Toniolo L, Bonvicini L, Venturelli F, Wentzensen N, Giorgi Rossi P, NTCC2 WG. Comparison of triage strategies combining extended genotyping with cytology or p16/ki67 dual staining in the Italian NTCC2 study. *eBioMedicine* 2024;

Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, Del Mistro A, Sani C, De Marco L, Girlando S, Rosso S, Naldoni C, Dalla Palma P, Zorzi M, Giorgi-Rossi P, Segnan N, Cuzick J, Ronco G; NTCC working group. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14:168-76.

Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Peeling RW, Ashley R, Smith JS, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Worldwide human papillomavirus etiology of adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):303-15.

Castle PE, Sideri M, Jeronimo J, Solomon D, Schiffman M. Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2008;12:1-7.

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;24:90-101.

Del Mistro A, Adcock R, Carozzi F, Gillio-Tos A, De Marco L, Girlando S, Rizzolo R, Frayle H, Trevisan M, Sani C, Burroni E, Giorgi Rossi P, Cuzick J, Ronco G; New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human papilloma virus genotyping for the cross-sectional and longitudinal probability of developing cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more. *Int J Cancer.* 2018 Jul 15;143(2):333-342.

de Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048–56.

Documento operativo GISCi per l'applicazione nei programmi di screening del sistema Bethesda 2001. 20 Aprile 2006, aggiornato giugno 2009 (<https://www.gisci.it/documenti-gisci>).

Giorgi Rossi P, Franceschi S, Ronco G. HPV prevalence and accuracy of HPV testing to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2012;130:1387-1394.

Giorgi Rossi P, Carozzi F, Ronco G, Allia E, Bisanzi S, Gillio-Tos A, De Marco L, Rizzolo R, Gustinucci D, Del Mistro A, Frayle H, Confortini M, Iossa A, Cesarini E, Bulletti S, Passamonti B, Gori S, Toniolo L, Barca A, Bonvicini L, Mancuso P, Venturelli F, Benevolo M; the New Technology for Cervical Cancer 2 Working Group. p16/ki67 and E6/E7 mRNA accuracy and prognostic value in triaging HPV-DNA-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:292-300.

Giorgi Rossi P, Ronco G, Mancuso P, Carozzi F, Allia E, Bisanzi S, Gillio-Tos A, De Marco L, Rizzolo R, Gustinucci D, Del Mistro A, Frayle H, Confortini M, Iossa A, Cesarini E, Bulletti S, Passamonti B, Gori S, Toniolo L, Barca A, Bonvicini L, Venturelli F, Benevolo M; the New Technology for Cervical Cancer 2 Working Group. Performance of HPV E6/E7 mRNA assay as primary screening test: results from the NTCC2 trial. *Int J Cancer* 2022;151:1047-1058, doi: 10.1002/ijc.34120.

Gustinucci D, Benevolo M, Cesarini E, Mancuso P, Passamonti B, Giaimo MD, Corvetti R, Nofrini V, Bulletti S, Malaspina M, Tintori B, Giorgi Rossi P; Umbria HPV Screening Working Group. Accuracy of different triage strategies for human papillomavirus positivity in an Italian screening population. *Int J Cancer* 2022;150:952-960.

Iftner T, Neis KJ, Castanon A, et al. Longitudinal clinical performance of the RNA-based Aptima human papillomavirus (AHPV) assay in comparison to the DNA-based hybrid capture 2 HPV test in two consecutive screening rounds with a 6-year interval in Germany. *J Clin Microbiol* 2019;57(1):e01177-e01118. doi:[10.1128/JCM.01177-18](https://doi.org/10.1128/JCM.01177-18)

Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology* 2008;19:342-354.

Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, et al. ARTISTIC: a randomized trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess* 2009;13(51):1-150.

Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaïdis 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;354:i3633. doi: 10.1136/bmj.i3633. PMID: 27469988; PMCID: PMC4964801.

Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaïdi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaïdis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD012847

Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, Int'Hout J, Bekkers RLM, Bentley JR. The natural history of Cervical Intraepithelial Neoplasia grades 1, 2, and 3: a systematic review and meta-analysis. *J Low Gen Tract Dis* 2021; 25: 221-231.

Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA, Snijders PJ. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124:516-20.

Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, Kim JJ, Moscicki AB, Nayar R, Saraiya M, Sawaya GF, Wentzensen N, Schiffman M; 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:102-131.

Ronco G. Use of molecular tests of human papillomavirus (HPV) as screening test for cervix cancer: a review. *Epidemiol Prev* 1999;23 Suppl:1-32.

Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383(9916):524-32.

Ronco G, Giorgi Rossi P, Giubilato P, Del Mistro A, Zappa M, Carozzi F; HPV screening survey group. A first survey of HPV-based screening in routine cervical cancer screening in Italy. *Epidemiol Prev.* 2015 May-Jun;39(3 Suppl 1):77-83.

Ronco G, Zappa M, Franceschi S, Tunesi S, Caprioglio A, Confortini M, Del Mistro A, Carozzi F, Segnan N, Zorzi M, Giorgi-Rossi P; Italian HPV Survey Working Group. Impact of variations in triage cytology interpretation on human papillomavirus-based cervical cancer screening and implications for screening algorithms. *Eur J Cancer.* 2016;68:148-155.

Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007;121:621-32.

Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; 355:i4919.

Strang THR, Gottschlich A, Cook DA, Smith LW, Gondara L, Franco EL, van Niekerk DJ, Ogilvie GS, Krajden M. Long-term cervical precancer outcomes after a negative DNA- or RNA-based human papillomavirus test result. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225:511.e1-511.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.038.

Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cardenas Hernandez J, Glazer-Livson S, *et al.* Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 360: k499.

von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res* 2015;1:22-31.

Box 1. Outcome prioritizzati e valutati per ogni quesito

Quesiti	Outcome
1. In donne con test HPV positivo persistente a 12 mesi, dovrebbe essere utilizzato un triage citologico vs. invio diretto in colposcopia?	Rischio CIN3+ 3/5 anni nelle donne HPV+/trriage Critical Numero colposcopie Critical Numero richiami (modellizzato) Critical Falsi negativi CIN2 Important Falsi negativi CIN3 Critical Falsi positivi CIN2 Critical Falsi Positivi CIN3 Critical
2. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la doppia colorazione p16/ki67 vs la Citologia Pap come test di triage?	Incidenza di Carcinoma invasivo nelle donne HPV positive/trriage negativo entro il richiamo Critical Rischio CIN3+ 3/5 anni nelle donne HPV+/trriage Critical Numero colposcopie (modellizzato) Critical Numero richiami (modellizzato) Critical Falsi negativi CIN2 Important Falsi negativi CIN3 Critical Falsi positivi CIN2 Critical Falsi Positivi CIN3 Critical

3. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione parziale (HPV16/18) in aggiunta alla Citologia Pap vs la sola Citologia Pap come test di triage?	Incidenza di Carcinoma invasivo nelle donne HPV positive/triage negativo entro il richiamo Critical Rischio CIN3+ 3/5 anni nelle donne HPV+/triage Critical Numero colposcopie (modellizzato) Critical Numero richiami (modellizzato) Critical Falsi negativi CIN2 Important Falsi negativi CIN3 Critical Falsi positivi CIN2 Critical Falsi Positivi CIN3 Critical
4a. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap vs la sola Citologia Pap come test di triage?	Rischio CIN3+ 3/5 anni nelle donne HPV+/triage Critical Numero colposcopie Critical Trattamenti non necessari Critical Numero richiami Critical
4b. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap (scenario invio a 1 anno per 16-18/cito neg) vs la sola citologia pap come test di triage?	Rischio CIN3+ 3/5 anni nelle donne HPV+/triage Critical Numero colposcopie Critical Trattamenti non necessari Critical Numero richiami Critical
5. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione estesa in aggiunta alla doppia colorazione p16/ki67 vs la sola Citologia Pap come test di triage?	Rischio CIN3+ 3/5 anni nelle donne HPV+/triage Critical Numero colposcopie Critical Trattamenti non necessari Critical Numero richiami Critical

La Figura riportata di seguito sintetizza come gli esiti prioritizzati siano stati ricavati dalle evidenze dirette ed indirette disponibili (pannello superiore) e le fonti utilizzate (pannello inferiore).

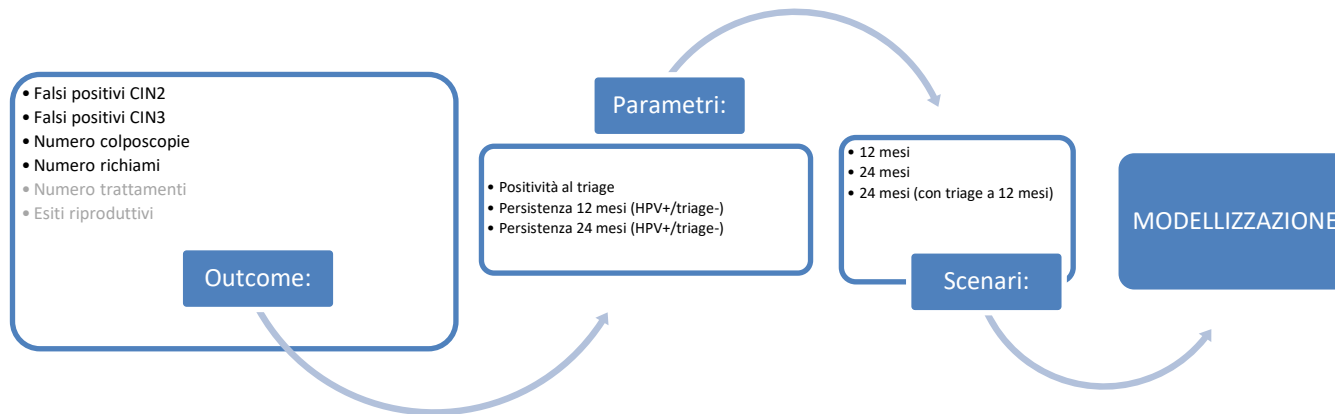
Outcome Principali:

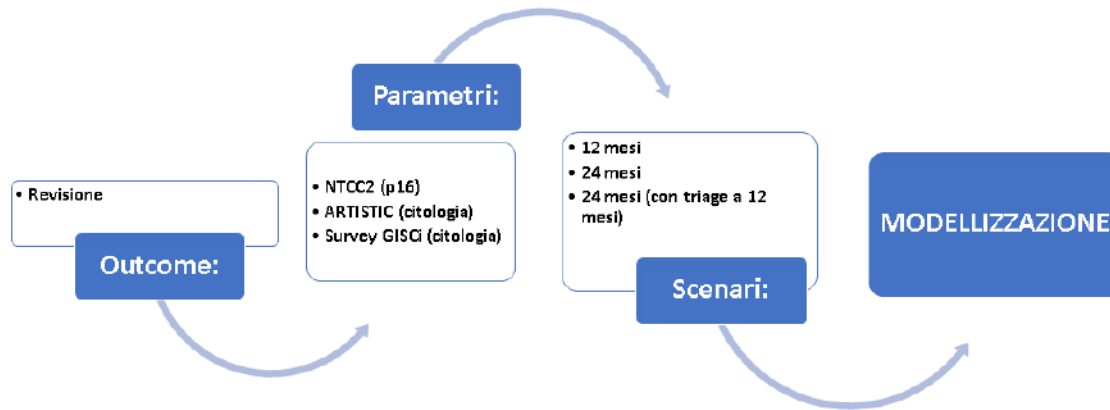
Rischio CIN3+ (3/5 anni) in donne HPV+/triage-

Incidenza carcinoma invasivo in donne HPV+/triage-

Sensibilità CIN3+

Sensibilità CIN2+





***Appendice* – Commenti Revisori Esterni e Risposte del GDL**

Si riportano le osservazioni dei revisori esterni e le modifiche apportate e condivise con il panel degli esperti sulle raccomandazioni 1-5.

Revisore	Argomento	Commento	Cambiamenti effettuati dal GDL
IB	Sinossi	Pag.5: “(auspicabile 7.5%, almeno 2.5%) → Il significato di questo intervallo è difficile da interpretare se non si è letto con attenzione il documento “Scopo delle raccomandazioni”. Ci si aspetterebbe 2,5 - 7,5 in questo ordine (anche per coerenza con le figure successive) e poi i due estremi dovrebbero essere brevemente spiegati.	L’ordine dell’intervallo è stato modificato in (almeno 2.5%, auspicabile 7.5%), ed i due estremi sono stati esplicitati (pag.7).
MZ	Sinossi	Pag.6: non capisco il significato di intorni, il termine soglia è più chiaro Pag.7: definendo che la seconda categoria deve essere >0.2%: → non ha senso differenziare in due livelli la terza categoria → in alternativa, si aggiunge nella categoria 2 anche >0.1%	Il termine intorni è stato sostituito con il termine soglie. Aggiunto anche >0.1 nella seconda categoria.
IB	Sinossi	Pag.6: (penultima frase) → Anche questo passaggio è stato utilizzato per ridurre gli scenari da studiare? Se no, la frase va spostata alla fine del paragrafo, altrimenti si può fare confusione.	La frase è stata spostata alla fine del paragrafo.
ADI - EPP	Sinossi LG	Pag.6 - gruppi soglie di rischio ed interventi (4 possibili azioni) -- > se possibile modificare testo: invio per nuovo test HPV a 12 mesi con a) b) nuovo HPV test a 12 mesi con triage: - invio a colposcopia per + - invio a 24 mesi con HPV test per -	Accolto.
IB	Sinossi	Pag.7, Fig.2: La figura può essere migliorata. A) ci vorrebbe una parentesi graffa tra 60% e 100% corrispondente a trattamento. B) Ci vorrebbe una linea per la soglia 60% come in figura 2b. C) l’asse orizzontale ha un valore temporale, non andrebbe indicato ed utilizzato per quantificare il tempo? D) il label “Positive” dopo HPV ripetuto ad un anno non dovrebbe essere sopra la soglia per andare a colposcopia (2,5%/7,5%)? I commenti valgono anche per le figure successive.	Le figure sono state modificate come suggerito.
ADI - EPP	Sinossi LG	Pag.15 compaiono nei rischi intermedi (31-33-45-52) mentre in Allegato 2 da tabella si evince come rischio intermedio anche 35 +58: verificare inclusione o meno dei genotipi (esclusi x bassa frequenza nella popolazione?)	L’elenco dei tipi a rischio intermedio era incompleto ed è stato modificato.

ADI - EPP	Sommario Allegato 1	Scopo raccomandazioni: modificare in Linee guida biomarcatori (No Cin2-3)	Accolto.
IB	Allegato 1	Primi temi specifici, genotipizzazione parziale → Qui varrebbe la pena fornire una lista dei tipi; è vero che una lista è fornita successivamente, ma prima lo si fa meglio è per evitare fattori di confusione (vale anche per la sezione “Scopo...”).	La lista dei tipi è stata aggiunta.
MZ	Allegato 1	Scopo delle raccomandazioni: pag.12 non è chiaro perché si parte da 22 anni → aggiungere “considerando i vari protocolli di screening adottati nelle varie nazioni	La frase è stata modificata, inserendo la dicitura suggerita e indicando come età minima 21 anni.
MZ	Allegato 1	Scopo delle raccomandazioni: pag.15 (attuali soglie implicite ed esplicite): prime due righe non chiare → si voleva dire “non ha alcuna capacità discriminante rispetto al rischio”?	La parte iniziale di questo paragrafo è stata modificata, esplicitando le implicazioni per il management delle donne a seguito del risultato positivo o negativo del biomarcatore di triage.
MZ	Allegato 1	Scopo delle raccomandazioni: pag.18: non sono facilmente comprensibili i due valori riportati di rischio → è proprio necessario riportare nello schema il valore 7.5%? (vale anche per gli scenari successivi)	Lo scopo è stato editato; le soglie, accettabile e desiderabile, sono state descritte in modo coerente con la definizione data nei paragrafi precedenti.
MZ	Allegato 1	Protocollo per le revisioni sistematiche e sintesi dei risultati: pag.29: prioritarizzazione dei PICO → sostituirei “putativi” con “di potenziale interesse” pag.29: prioritarizzazione degli outcome → definire cosa si intende per “critical” e “important”	Il termine “putativi” è stato sostituito da “di potenziale interesse”. Aggiunta una frase sulla modalità di classificazione degli outcome secondo il metodo GRADE, e su come sono stati prioritarizzati dal panel.
IB	Allegato 1	Protocollo per le revisioni sistematiche e sintesi dei risultati: progetto CoHear: CoHear si è concluso quasi 5 anni fa. RISCC è la sua continuazione e sta producendo risultati utili a questa iniziativa. Il CPO di Torino è parte del consorzio e H. Berkhof ha presentato ad EUROGIN 2024 nella sessione dedicata a RISCC dei risultati rilevanti per stimare la clearance delle lesioni. Inoltre, RISCC ha il compito di compilare un database con dati dai RCT europei e dai programmi di screening. Se i tempi non si allungano troppo vale la pena contattare RISCC.	Aggiunta una parte in cui viene motivata la scelta di non aggiornare la revisione sistematica.

IB	Allegato 1	Protocollo per le revisioni sistematiche e sintesi dei risultati: “49 scenari”: Questo numero salta fuori dal nulla senza una spiegazione, forse sarebbe informativo per il lettore conoscerne l’origine.	E’ stata esplicitata la derivazione dei 49 scenari, e aggiunta la precisazione che sono stati considerati solo quelli pertinenti ai biomarcatori oggetto di questa raccomandazione.
IB	Allegato 1	Protocollo per le revisioni sistematiche e sintesi dei risultati: “EUROGIN 2019”: 5 anni fa, non è obsoleto?	Aggiunta una parte in cui viene motivata la scelta di non aggiornare la revisione sistematica.
IB	Allegato 1	Protocollo per le revisioni sistematiche e sintesi dei risultati: “in seconda istanza utilizzando il rischio di baseline..”: Sarebbe possibile contattare gli autori per avere delle stime del rischio nel gruppo di riferimento?	La scelta è stata meglio esplicitata.
IB	Allegato 1	Protocollo per le revisioni sistematiche e sintesi dei risultati: “strategia per la sintesi dei dati”: meta-analisi → Ad effetti fissi? Causali?	Aggiunto che “quando possibile le meta-analisi saranno effettuate con modelli ad effetti casuali”.
IB	Allegato 1	Protocollo per le revisioni sistematiche e sintesi dei risultati: “Prevalenza di positività ai biomarcatori..”: Non so bene cosa siano gli “episodi necessari”, magari è ovvio per gli addetti ai lavori.	Gli episodi necessari sono un outcome descritto nella definizione dei PICO. Poi in qualche punto vengono richiamati in modo un po’ troppo sintetico e sono stati spiegati.
ADI - EPP	Allegato 1	Rivedere ortografia per errori di battitura	Fatto.
ADI - EPP	Allegato 2	Confronto raccomandazione 4a+ 4b (pag 63 -64) Nella Tabella pag. 63 i desirable effects sono moderate per entrambe le domande con postilla di NOTA (tabella seguente dove si evidenziano le differenze in termini di riduzione episodi/colposcopie) Sarebbe auspicabile esplicitare in maniera più approfondita che pur essendoci il medesimo livello di desirable effects (moderate) la scelta per la raccomandazione 4 conclusiva (presente in sinossi) è stata fatta solo su alcuni aspetti dei desirable effects. Così come scritta potrebbe essere incongruente con la tabella di pag 63 che non evidenzia differenze.	Il testo è stato modificato.
ADI - EPP	Allegato 2	Raccomandazione 5: Undesirable effects - considerazioni Aggiuntive pag 70 Viene citato il lavoro di Stoler che però valuta la genotipizzazione estesa in combinazione con citologia e non con immunoistochimica	Le considerazioni aggiuntive da Stoler 2023 riguardano il valore predittivo negativo del triage combinato “citologia con tipizzazione parziale” e “DS (p16/ki67) con tipizzazione

		p16/ki67. Esplicitare le motivazioni di questa referenza (mancanza di studi? ...)	parziale”. Sono citati anche in questo PICO come evidenza indiretta che indica un livello massimo di rischio a 5 anni al di sotto del quale sicuramente si colloca il rischio delle donne negative al DS (p16/ki67) e con genotipi a basso potenziale oncogeno dato dalla genotipizzazione estesa. La considerazione è stata esplicitata in tal senso.
MZ	Commento generale	L'argomento da trattare si presentava molto complesso. Innanzitutto per la tradizione dello screening cervicale che ha utilizzato il pap test come test di base non in una logica dicotomica a differenza per esempio dello screening mammografico. Questo tipo di approccio ha portato a protocolli che in alcuni casi nella teoria, e quasi sempre nella pratica erano differenti fra i vari centri di screening. Le difficoltà di valutare l'inserimento nel percorso di screening di nuovi biomarcatori sono state ben descritte cercando di ancorare le scelte ai livelli di rischio della singola donna e nel contempo tenendo conto della efficienza delle procedure. Il lavoro per la definizione del metodo è stato svolto con rigore e coerenza. L'unico suggerimento che mi sento di dare è che a volte i differenti protocolli si basano a priori su differenze di rischio molto piccole, non percettibili dalle donne, basate su procedure che comunque mantengono una variabilità. Questo crea un problema organizzativo e di comunicazione importante. L'auspicio è che con l'acquisizione di nuovi dati si possano rafforzare e semplificare i percorsi.	All'inizio della sinossi abbiamo aggiunto un breve testo che riassume le novità introdotte dalle linee guida, sperando che questo le renda più facilmente comprensibili e applicabili.

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

Biomarcatori nello screening cervicale con test HPV

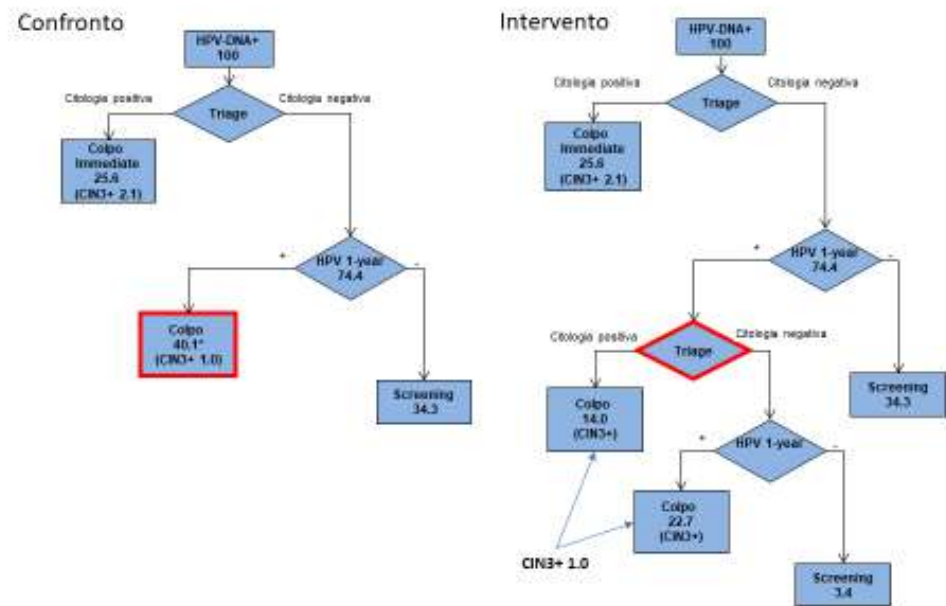
***Allegato 2 – EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK ED EVIDENZE
SCIENTIFICHE***

Raccomandazioni adottate dal GDL mediante metodo GRADE

DOMANDA 1

In donne con test HPV positivo persistente al controllo a 12 mesi, dovrebbe essere utilizzato un triage citologico vs invio diretto in colposcopia?	
POPULATION:	donne con HPV positivo persistente al controllo a 12 mesi
INTERVENTION:	un triage citologico
COMPARISON:	invio diretto in colposcopia
MAIN OUTCOMES:	Incidenza di Carcinoma invasivo nelle donne HPV positive/triage negative tra 12 e 24 mesi; Rischio CIN3+ 3/5 anni in donne HPV positive / triage negative al baseline; Rischio CIN3+ 3/5 anni in donne HPV positive / triage negative al controllo a 12 mesi; Falsi negativi CIN2 (Sensibilità per CIN2); Falsi negativi CIN3 (Sensibilità per CIN3); Falsi positivi CIN2; Falsi positivi CIN3; Numero colposcopie; Numero colposcopie; Numero colposcopie; Numero richiami; Numero trattamenti; Esiti riproduttivi post trattamento;
SETTING:	Screening organizzato della cervice uterina, primo livello
PERSPECTIVE:	Programma di screening organizzato (SSN)
BACKGROUND:	Le donne con test HPV positivo per tipi oncogeni hanno un rischio del 4.5 per mille di avere o sviluppare lesioni preneoplastiche di alto grado (CIN2+). L'utilizzo della citologia come test di triage permette di stratificare il rischio; il protocollo in uso prevede l'invio immediato a colposcopia delle donne con ASCUS+, e la ripetizione a 12 mesi del test HPV per quelle con citologia negativa. Dopo tale intervallo, il risultato è negativo in circa il 40% dei casi. In caso di persistenza dell'infezione, il protocollo prevede la colposcopia, indipendentemente dall'esito dell'esame citologico; il VPP è 8.4% (media italiana, survey HPV coorte 2019), per cui è importante migliorare il processo di stratificazione per individuare con maggior precisione le donne a rischio di avere o sviluppare una lesione CIN2+ e ridurre il numero delle colposcopie. Un triage citologico in donne con test HPV positivo al controllo a 12 mesi permette di selezionare donne con citologia negativa sia al baseline che al controllo ad 1 anno, con minor rischio di avere/sviluppare lesioni CIN2+, che possono essere rivalutate dopo ulteriori 12 mesi.
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE



In questo scenario, per uniformità con i parametri utilizzati per stimare la clearance nell'intervento, si è utilizzata la clearance osservata nelle survey GISCI, questo porta a uno 0.4% in più di colposcopie.

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
No Probably no Probably yes Yes Varies Don't know	See Appendix 2	I due algoritmi riportati sopra presentano le opzioni a confronto nel PICO. Nella strategia standard di confronto (invio diretto in colposcopia) il VPP per CIN2+ per le donne HPV+/cito- che sono positive all'HPV a 1 anno è fra il 5.1% e il 6.8%: ciò indica che il VPP per CIN3+ è inferiore al 4%, soglia per l'invio diretto in colposcopia. Il rischio a 3/5 anni nelle donne HPV+/cito- che risultano HPV- al controllo ad 1 anno è 0.61%, di poco superiore alla soglia per l'invio a 3 anni.

		Nella strategia d'intervento (trriage citologico delle donne HPV+/cito- che risultano HPV+ a un anno), il VPP dell'invio a colposcopia dopo triage a 1 anno è del 35% per CIN2+, dunque anche per CIN3+ superiore alla soglia del 4%. Il rischio per CIN3+ a 3/5 anni delle donne HPV+/cito- a un anno è fra il 3.9% e il 7.4%, adeguato per l'invio ad un anno. Approvato all'unanimità.
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	<i>See Appendix 1</i>	Riduzione di circa il 3% delle colposcopie totali. Il modello che tiene conto della tipizzazione (persistenza tipo specifica) mostra una possibile riduzione di circa il 10% di colposcopie. Il triage a 12 mesi garantisce che la colposcopia a 12 mesi sia informata dalla citologia. La disponibilità dell'informazione sulla citologia al momento della colposcopia è già oggetto di una raccomandazione esistente. Approvato all'unanimità.
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know		Aumento del numero di episodi prima di un risultato conclusivo nell'algoritmo di screening (invio in colposcopia/invio a 5 anni). Non c'è effetto sul numero di episodi post colposcopia.

		E' possibile che l'invio a 24 mesi di donne con test HPV positivo persistente senza un confronto diretto con un operatore sanitario/senza informazione adeguata possa generare ansia. Approvato all'unanimità.
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies		Modelli, pochi studi inclusi. Stima delle colposcopie evitate influenzata da stima di clearance HPV basata su pochi studi. Endpoint utilizzato è rischio di CIN3 a 5 anni per sicurezza protocolli e non rischio di cancro. Approvato all'unanimità.
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability		Il GDL ritiene che il ritardo diagnostico di un eventuale cancro invasivo, gli esiti riproduttivi e i trattamenti evitati siano considerati outcome importanti da parte della maggioranza delle donne, ma che altri, come il numero di colposcopie e di controlli, siano considerati più di interesse del SSN che della donna in quanto meno <i>patient-centred</i>. Si ritiene che l'importanza di questi esiti sia probabilmente condivisibile dalla maggioranza delle donne, con possibili variazioni in base all'età e allo stato di fertilità (considerazioni già fatte con la rappresentante laica per linee-guida precedentemente approvate).

		Approvato all'unanimità.
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
○ 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		Data l'incertezza delle stime e la difficoltà nel confrontare il valore degli outcome considerati per effetti desiderabili (colposcopie risparmiate, valutate come "trivial") e per effetti indesiderabili (aumento numero episodi, valutati come "small"), il gruppo non ritiene di poter affermare che sia probabile il vantaggio di una delle due opzioni. Inoltre, il gruppo ritiene che possano esserci dei vantaggi dall'organizzazione con triage per garantire la colposcopia informata da citologia. Approvato all'unanimità.
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Large costs ○ Moderate costs ● Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know		Risparmio colposcopie. Aumento episodi. Approvato all'unanimità.

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
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies		Approvato all'unanimità.
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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		Approvato all'unanimità.
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Reduced ● Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	Valutazione in studio inglese della compliance per livello di deprivazione (Int J Canc 2021) Partecipazione a 24 mesi: 86% in donne da aree meno deprivate e 83% da aree più deprivate Adesione a colposcopia al baseline: 96.9% in donne da aree meno deprivate Vs 97.8% da aree più deprivate.	Si valuta un possibile impatto della maggiore complessità dei protocolli sulla compliance al protocollo, differenziale per stato socio-economico. Nello studio inglese il livello totale di compliance alla colposcopia e ai richiami a 12 mesi sono in linea con gli indicatori dei migliori programmi italiani. Approvato all'unanimità.

Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ● Varies ○ Don't know		Possibile perdita di follow up tra secondo e terzo episodio dell'algoritmo di screening. Donne: l'ampio range dei tassi di adesione ai controlli a 12 mesi tra i programmi di screening italiani suggerisce possibili differenze nella capacità organizzativa e comunicativa dei servizi e nella fiducia delle donne nei programmi di screening organizzato, oltre che possibili differenze nell'effettuazione di test nel privato. Operatori sanitari e Decisori: nessun impatto. Approvato all'unanimità.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know		Dal Panel emerge che la citologia per informare la colposcopia è già pratica comune in molti programmi di screening. Approvato all'unanimità.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
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

Il panel suggerisce che si possano applicare entrambi i protocolli confrontati.

Justification

Vantaggi e svantaggi sono piccoli e rimane incertezza nelle stime.

Subgroup considerations

Nei programmi in cui il basso VPP dell'invio in colposcopia a 12 mesi impatti sull'organizzazione e sulla qualità della colposcopia è possibile adottare il triage per aumentare il VPP dell'invio in colposcopia.

Implementation considerations

La refertazione della citologia di triage al controllo ad 1 anno segue le raccomandazione riportate nel documento GISCi del 2019 "La citologia di triage nei programmi di screening con HPV come test primario: indicazioni per l'implementazione delle linee guida europee 2015" , che prevede l'azzeramento della categoria ASC-US.

Prevedere di formare le ostetriche perchè possano fornire informazioni alle donne al momento del prelievo successivo al primo livello.

Monitoring and evaluation

Necessario introdurre indicatori specifici nelle survey.

Importante monitorare l'adesione ai controlli a 24 mesi, se si adotta strategia con triage.

Research priorities

Studiare quali strategie organizzative e di comunicazione garantiscano una maggiore partecipazione al follow up, sia a 12 che a 24 mesi.

Valutare le indicazioni dell'uso di test con genotipizzazione parziale e completa, dove disponibile.

Quantificare e valutare gli effetti psicologici sulle donne dei richiami a 24 mesi in positività ad HPV persistente.

REFERENCES SUMMARY

Per l'outcome incidenza di cancro invasivo in donne triage negativo:

- Nessuno studio individuato

Per l'outcome rischio di CIN3 in donne triage negative:

- Rebolj M, Brentnall AR, Mathews C, Denton K, Holbrock M, Levine T, Sargent A, Smith J, Tidy J, Tyler X, Kitchener H. 16/18 genotyping in triage of persistent human papillomavirus infections with negative cytology in the English cervical screening pilot. Br J Cancer 2019;124:455-463.
- Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC, Kinney WK. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive. J Low Genit Tract Dis. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S56-63. doi: 10.1097/LGT.0b013e318285437b. PMID: 23519306; PMCID: PMC3616446.

Per gli outcome di accuratezza:

- Revisione sistematica Europea progetto RISCC

- Stanczuc G, Currie H, Forson W, Baxter G, Lawrence J, Wilson A, Palmer T, Arbyn M, Cuschieri K. Clinical Performance of Triage Strategies for Hr-HPV-Positive Women; A Longitudinal Evaluation of Cytology, p16/ki-67 Dual Stain Cytology, and HPV16/18 Genotyping. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2022 Jul 1;31(7):1492-1498.
- Kitchener H, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, Peto J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. Health Technol Assess. 2014 Apr;18(23):1-196. doi: 10.3310/hta18230

Per gli outcome numero di colposcopie e numero di richiami sono stati costruiti i seguenti modelli con diverse stime di clearance a 24 mesi per le donne triage negative. La struttura del modello è descritta nella metodologia in esteso.

modello 1	dal GISCi proporzione di clearance come “Artistic any type”
modello 2	dal GISCi diminuzione come “Artistic type-specific”
modello 3	dal GISCi applico proporzione di Artistic type-specific a 12 mesi, poi diminuzione come Artistic type-specific

APPENDICES

Appendix 1

Autore/i: Nella riunione plenaria di Bologna 10.01.2020 si è deciso di trasferire questo quesito tra gli importanti ma NON PRIORITARI. Per ora non sarà considerato

Domanda: Un triage citologico rispetto a invio diretto in colposcopia in donne con HPV positivo persistente al controllo a 12 mesi

Setting: Screening con test HPV primario, follow up di donne con test HPV positivo e citologia negativa al test di primo livello richiamate a 12 mesi

Bibliografia:

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un triage citologico	invio diretto in colposcopia	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Incidenza di Carcinoma invasivo nelle donne HPV positive/triage negative tra 12 e 24 mesi (follow up: medio 24 mesi)

0 ^a									non stimabile		-	CRITICO
----------------	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	---------

Rischio CIN3+ 3/5 anni in donne HPV positive / triage negative al baseline (follow up: medio 3 anni)

1 ^b	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	Range: da 4.3% in una popolazione seguita perlopiù con triage citologico (Rebolj popolazione 8964) a 4.5% in una popolazione seguita perlopiù con invio diretto in colpo e co-testing (Kaiser permanente popolazione 32.374)			⊕⊕○ ○ Bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	--	--	-------------------	---------

Rischio CIN3+ 3/5 anni in donne HPV positive / triage negative al controllo a 12 mesi

1 ^b	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	Range: da 2.9% in una popolazione seguita perlopiù con triage citologico (Rebolj popolazione 3830) a 7.4% in una popolazione seguita perlopiù con invio diretto in colpo e co-testing (Kaiser Permanente popolazione 6866)			⊕⊕○ ○ Bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	--	--	-------------------	---------

Falsi negativi CIN2 (Sensibilità per CIN2)

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un triage citologico	invio diretto in colposcopia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 ^c	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	71/100 (71.0%)	100/100 (100.0%)	non stimabile		⊕⊕○ ○ Bassa	IMPORTANTE

Falsi negativi CIN3 (Sensibilità per CIN3)

1 ^c	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	75/100 (75.0%)	0/100 (0.0%)	non stimabile		⊕⊕○ ○ Bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	--------------	---------------	--	-------------------	---------

Falsi positivi CIN2

1 ^c	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	73/100 (73.0%)	100/100 (100.0%)	non stimabile		⊕⊕○ ○ Bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	------------------	---------------	--	-------------------	---------

Falsi positivi CIN3

1 ^c	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	71/100 (71.0%)	0/100 (0.0%)	non stimabile		⊕⊕○ ○ Bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	--------------	---------------	--	-------------------	---------

Numero colposcopie

1 ^b	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	8260/16097 (51.3%)		non stimabile		⊕⊕○ ○ Bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------------	--	---------------	--	-------------------	---------

Numero colposcopie

2	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno		1348/2169 (62.1%)	non stimabile		⊕⊕○ ○ Bassa	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	-------------------	---------------	--	-------------------	---------

Numero colposcopie (follow up: medio 24 mesi; valutato con: MODELLI)

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un triage citologico	invio diretto in colposcopia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
0				molto serio ^d	serio ^e		62.4/100 (62.4%)	65.8/100 (65.8%)	non stimabile		-	CRITICO

Numero richiami (follow up: medio 24 mesi; valutato con: MODELLI)

0				molto serio ^d	serio ^e		94.4/100 (94.4%)	54/100 (54.0%)	non stimabile		-	CRITICO
---	--	--	--	--------------------------	--------------------	--	------------------	----------------	---------------	--	---	---------

Numero trattamenti

0							0/0	0/0	non stimabile		-	CRITICO
---	--	--	--	--	--	--	-----	-----	---------------	--	---	---------

Esiti riproduttivi post trattamento

0							0/0	0/0	non stimabile		-	CRITICO
---	--	--	--	--	--	--	-----	-----	---------------	--	---	---------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

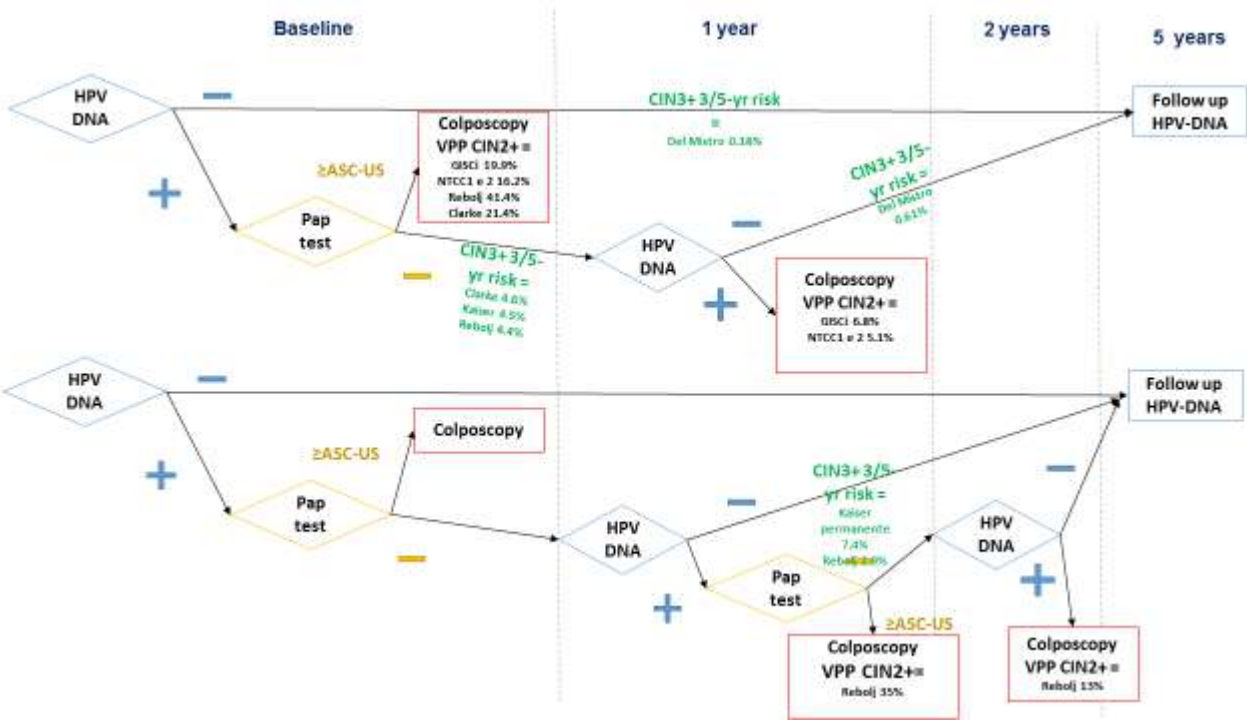
a. Nessuno studio incluso

b. Da studio Rebolj

c. Calcolato da Sensibilità e Specificità estrapolate da Revisione Arbyn EUROGIN 2019

d. STIMATO DA MODELLI

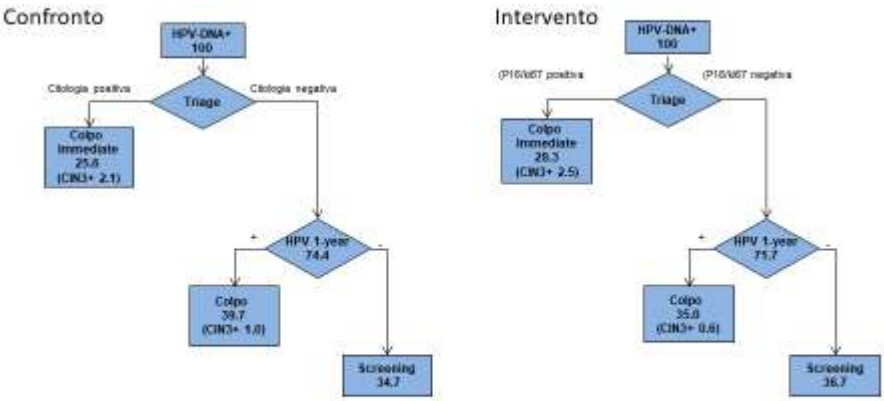
e. imprecisione della persistenza alla positività all'HPV



DOMANDA 2

In donne con test HPV positivo, dovrebbe essere utilizzata la doppia colorazione p16/ki67 vs la Citologia Pap come test di triage?	
POPULATION:	test di triage del test HPV
INTERVENTION:	p16/ki67
COMPARISON:	la Citologia Pap
MAIN OUTCOMES:	Incidenza di Carcinoma invasivo nelle donne HPV positive/triage negative prima del richiamo; Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/triage-; Falsi negativi CIN2 (Sensibilità per CIN2); Falsi negativi CIN3 (Sensibilità per CIN3); Falsi positivi CIN2; Falsi positivi CIN3; Numero colposcopie; NUMERO COLPOSCOPIE ; NUMERO COLPOSCOPIE; NUMERO COLPOSCOPIE (TRIAGE 12 MESI); Numero richiami; Numero richiami; Numero richiami (trriage 12 mesi); Numero trattamenti; Esiti riproduttivi post trattamento;
SETTING:	Screening organizzato della cervice uterina, primo livello
PERSPECTIVE:	Programma di screening organizzato (SSN)
BACKGROUND:	Le donne con test HPV positivo per tipi oncogeni hanno un rischio del 4.5 per mille di avere o sviluppare lesioni preneoplastiche di alto grado (CIN2+). L'utilizzo della citologia come test di triage permette di stratificare il rischio; il protocollo in uso prevede l'invio immediato a colposcopia delle donne con ASCUS+, e la ripetizione a 12 mesi del test HPV per quelle con citologia negativa. Dopo tale intervallo, il risultato risulta negativo in circa il 40% dei casi. In caso di persistenza dell'infezione, il protocollo prevede la colposcopia, indipendentemente dall'esito dell'esame citologico; il VPP è 8.4% (media italiana, survey HPV coorte 2019), per cui è importante migliorare il processo di stratificazione per individuare con maggior precisione le donne a rischio di avere o sviluppare una lesione CIN2+ e ridurre il numero delle colposcopie. La ricerca della proteina p16 (espressa da cellule con infezione da HPV) nei preparati istologici ha dimostrato elevata specificità nell'identificazione delle lesioni CIN2+. La citologia è un test soggettivo e quindi ha una riproducibilità variabile. La ricerca combinata delle proteine p16 e ki67 (marcatore di replicazione) mediante analisi immunocitochimica ha dimostrato una maggiore specificità e riproducibilità rispetto alla citologia.
CONFLICT OF INTERESTS:	Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) ha valutato i conflitti di interesse (COI) dichiarati dai componenti del panel. Il Dott. Maccallini, la Dott.ssa Cocuzza e la Dott.ssa Martinelli hanno segnalato possibili conflitti di interesse. Il CTS li ha giudicati all'unanimità come potenzialmente rilevanti. Misura decisa: - disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della linea guida o sul sito SNLG dopo la pubblicazione; - partecipazione piena alla fase di formulazione della raccomandazione.

VALUTAZIONE



Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know		Approvato all'unanimità.

Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	See Appendix 1	Riduzione dell'incidenza di cancro e riduzione del rischio di CIN3+ a 3/5 anni. Non riportiamo la sensibilità per CIN2 e CIN3 per motivi di sintesi poichè è inclusa nel rischio CIN3+. Il panel vota: 14 Small; 6 Moderate
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know		Outcome considerati: -numero colposcopie -numero episodi. Non è stato modellizzato il numero di trattamenti e degli esiti riproduttivi. Approvato all'unanimità.
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies		Il metodo GRADE abbassa di due livelli di certezza gli studi osservazionali. Approccio d'intervento: anche se assimilabile a diagnostico, gli studi osservazionali double test danno una certezza delle evidenze comparabile agli studi sperimentali per l'accuratezza del test. Risk of bias considerato serio solo per CIN2 ma non per CIN3, perchè meno regressivo (c'è risk of bias in quanto in tutti gli studi tutte le donne con citologia-positiva ma non tutte le donne con p16/ki67-positivo hanno fatto la colposcopia).

		Si propone di abbassare di un solo punto il livello di certezza. Approvato all'unanimità.
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability		Il GDL ritiene che il ritardo diagnostico di un eventuale cancro invasivo, gli esiti riproduttivi e i trattamenti evitati siano considerati outcome importanti da parte della maggioranza delle donne, ma che altri, come il numero di colposcopie e di controlli, siano considerati più di interesse del SSN che della donna in quanto meno <i>patient-centred</i>. Si ritiene che l'importanza di questi esiti sia probabilmente condivisibile dalla maggioranza delle donne, con possibili variazioni in base all'età e allo stato di fertilità (considerazioni già fatte con la rappresentante laica per linee-guida precedentemente approvate). Approvato all'unanimità.
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
○ 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		Approvato all'unanimità.

Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know		I costi della p16 sono più alti dei costi della citologia. Approvato all'unanimità.
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
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies		Un unico studio, non europeo. Approvato all'unanimità.

Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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		I modelli che abbiamo fatto considerano una uguaglianza di efficacia dell'algoritmo complessivo di screening. Approvato all'unanimità.
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know		La riproducibilità è simile per i due test, per cui non c'è un effetto atteso sul trattamento della donna. L'eventuale introduzione di differenze nei protocolli da regione a regione non ha impatto sostanziale sulla qualità delle cure ricevute dalle donne. Approvato all'unanimità.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ● Varies ○ Don't know		Il test p16 è accettabile sia per le donne che per i professionisti. L'accettabilità da parte dell'ente fornitore del servizio dipende dai costi. Approvato all'unanimità.

Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know		Molti laboratori stanno già utilizzando il test. L'utilizzo di questo test comporta modifiche nell'organizzazione. Necessità di formazione. Approvato all'unanimità.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
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

	GIUDIZI						
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

Per le donne con test HPV positivo di screening il panel suggerisce che possa essere utilizzato il test p16/ki67 o la citologia come test di triage. Le donne positive al test di triage dovranno andare in colposcopia immediata, le donne triage negative dovranno ripetere il test HPV a 12 mesi.

Justification

Gli effetti desiderabili sono piccoli e consistono in una riduzione del rischio di CIN3+ nelle donne negative.

Gli effetti indesiderati sono trascurabili con una sostanziale mancanza di differenze nel numero di controlli e di colposcopie.

I costi sono maggiori.

Le giustificazioni di questa raccomandazione, con l'eccezione delle considerazioni di fattibilità, si applicano anche alla gestione delle donne in percorsi di screening opportunistico.

Subgroup considerations

Implementation considerations

Il panel osserva che il rischio di CIN3+ a 3/5 anni nelle donne HPV+/trriage negativo è sufficientemente basso (2.6% per la p16/ki67 e 3.9% per citologia) da permettere di inviare in colposcopia solo le donne triage positive a 1 anno e a nuovo controllo con HPV a 24 mesi le donne con triage negativo, sulla base delle soglie di rischio definite per queste linee guida.

Ogni possibile cambiamento e in particolare la de-intensificazione dei protocolli che si accompagna all'uso di un nuovo biomarcatore deve essere comunicato con attenzione alle donne, avendo cura di spiegarne i benefici attesi e gli effetti indesiderati attesi.

La scelta di implementare dovrebbe essere operata come minimo a livello di programma o regionale.

Il panel ritiene opportuno applicare la centralizzazione anche al test di triage eseguito con p16/ki67, in analogia con quanto raccomandato dai documenti di indirizzo e dalle Linee guida sia per la citologia di triage che per il test HPV, poichè sussistono gli stessi motivi di: formazione/aggiornamento del personale che esegue la lettura, di qualità, di organizzazione e di costi.

Riferimenti bibliografici:

HTA HPV 2012

LG europee 2015

MIDDIR 2016

Documento GISCi 2017 Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario

Documento GISCi 2019 La citologia di triage nei programmi di screening con HPV come test primario: indicazioni per l'implementazione delle LG europee 2015

Monitoring and evaluation

Necessità di stratificare i risultati nelle survey per il monitoraggio della performance (survey ONS-GISCi).

Research priorities

Utilizzare i dati disponibili dai programmi di screening per produrre evidenze:

- sull'accuratezza della citologia nelle donne in follow up a 1 anno, anche valutando il rischio a lungo termine delle donne con pregresso HPV positivo (sia persistente, sia negativizzato) e sulla base dei risultati della citologia;
- sul rischio in donne che escono dal programma di screening, sulla base dei precedenti risultati del test HPV.

Studiare la performance dei test di triage nelle donne vaccinate.

Produrre analisi dettagliate e relative al contesto italiano sui costi.

REFERENCES SUMMARY

Articoli generali per la presentazione dei dati:

- Termrungruenglert W, Khemapech N, Tantitamit T, Havanond P. Cost effectiveness analysis of HPV primary screening and dual stain cytology triage compared with cervical cytology. *J Gynecol Oncol* 2019;30:e17.
- Kitchener H, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, Peto J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess*. 2014 Apr;18(23):1-196. doi: 10.3310/hta18230.
- Giorgi Rossi P, Carozzi F, Ronco G, Allia E, Bisanzi S, Gillio Tos A, De Marco L, et al. p16/ki67 and E6/E7 mRNA accuracy and prognostic value in triaging HPV-DNA-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:292-300.
- European Commission Initiative on Breast Cancer: <https://cancer-screening-and-care.jrc.ec.europa.eu/en/ecibc>
- Schünemann HJ, Lerda D, Dimitrova N, Alonso-Coello P, Gräwingholt A, Quinn C, Follmann M, Mansel R, Sardanelli F, Rossi PG, Lebeau A, Nyström L, Broeders M, Ioannidou-Mouzaka L, Duffy SW, Borisch B, Fitzpatrick P, Hofvind S, Castells X, Giordano L, Warman S, Saz-Parkinson Z; European Commission Initiative on Breast Cancer Contributor Group. Methods for Development of the European Commission Initiative on Breast Cancer Guidelines: Recommendations in the Era of Guideline Transparency. *Ann Intern Med*. 2019 Aug 20;171(4):273-280. doi: 10.7326/M18-3445. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31330534.
- Ronco G, Biggeri A, Confortini M, Naldoni C, Segnan N, Sideri M, Zappa M, Zorzi M, Calvia M, Accetta G, Giordano L, Cogo C, Carozzi F, Gillio Tos A, Arbyn M, Meijer CJ, Snijders PJ, Cuzick J, Giorgi Rossi P. Health Technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. *Epidemiol Prev*. 2012;36(3-4 Suppl 1):e1-72.

- von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. Papillomavirus Res 2015;1:22-31.
- Di Stefano S, Giorgi Rossi P, Carozzi F, Ronco G, Cacciani L, Vecchi S, et al. L'implementazione del DNA HPV come test primario nei programmi italiani di screening del cervicocarcinoma. Indicazioni dai risultati del progetto MIDDIR. Epidemiol Prev. 2017;41(2):116-124.
- GISCi (Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma). Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario. 2019. (https://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Raccomandazioni_test_hr-hpv_2017.pdf).
- GISCi (Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma). La citologia di triage nei programmi di screening con HPV come test primario: indicazioni per l'implementazione delle linee guida europee 2015. 2019. (https://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/LA_CITOLOGIA_DI_TRIAGE_NEI_PROGRAMMI_DI_SCREENING-2020.pdf).

Per l'outcome incidenza di cancro invasivo in donne triage negativo, l'outcome rischio di CIN3 in donne triage negative, e gli outcome di accuratezza:

- Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, De Marco L, Giorgi-Rossi P, Ponentani G, Rosso S, Sani C, Sintoni C, Segnan N, Cuzick J, Rizzolo R, Ronco G and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) working group. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. Lancet Oncol 2008; 9:937-45
- Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, Del Mistro A, Sani C, De Marco L, Girlando S, Rosso S, Naldoni C, Dalla Palma P, Zorzi M, Giorgi-Rossi P, Segnan N, Cuzick J, Ronco G; NTCC working group. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2013 Feb;14(2):168-76.

- Clarke MA, Cheung LC, Castle PE, Schiffman M, Tokugawa D, Poitras N, Lorey T, Kinney W, Wentzensen N. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women. JAMA Oncol. 2019 Feb 1;5(2):181-186. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4270. PMID: 30325982; PMCID: PMC6439556.

Per gli outcome di accuratezza:

- Revisione sistematica Europea progetto RISCC

Per gli outcome numero di colposcopie e numero di richiami sono stati costruiti i seguenti modelli con diverse stime di clearance a 24 mesi per le donne triage negative. La struttura del modello è descritta nella metodologia in esteso.

modello 1	dal GISCi proporzione di clearance come “Artistic any type”
modello 2	dal GISCi diminuzione come “Artistic type-specific”
modello 3	dal GISCi applico proporzione di Artistic type-specific a 12 mesi, poi diminuzione come Artistic type-specific

APPENDICES

Appendix 1

Autore/i: Nella riunione plenaria di Bologna 10.01.2020 si è deciso di trasferire questo quesito tra gli importanti ma NON PRIORITARI. Per ora non sarà considerato

Domanda: P16/ki67 rispetto a la Citologia Pap per test di triage del test HPV

Setting:

Bibliografia:

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	p16/ki67	la Citologia Pap	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Incidenza di Carcinoma invasivo nelle donne HPV positive/triage negative prima del richiamo (follow up: medio 12 mesi)

2	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio ^a	nessuno	1/1488 (0.1%)	2/1413 (0.1%)	non stimabile		⊕○○ ○ Molto bassa	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	---------------	--	-------------------------	---------

Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/trriage- (follow up: medio 3 anni)

2	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	39/1488 (2.6%)	50/1292 (3.9%)	non stimabile		⊕⊕○ ○ Bassa	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	----------------	---------------	--	-------------------	---------

Falsi negativi CIN2 (Sensibilità per CIN2)

2	studi osservazionali	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	300/384 (78.1%)	283/379 (74.7%)	non stimabile		⊕○○ ○ Molto bassa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------	--	-------------------------	------------

Falsi negativi CIN3 (Sensibilità per CIN3)

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	p16/ki67	la Citologia Pap	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	studi osservazionali	non importanti	non importante	non importante	non importante	nessuno	159/198 (80.3%)	143/193 (74.1%)	non stimabile		⊕⊕○ ○ Bassa	CRITICO

Falsi positivi CIN2

2	studi osservazionali	non importanti	non importante	non importante	non importante	nessuno	1404/2302 (61.0%)	1197/2261 (52.9%)	non stimabile		⊕⊕○ ○ Bassa	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-------------------	-------------------	---------------	--	-------------------	---------

Falsi positivi CIN3

2	studi osservazionali	non importanti	non importante	non importante	non importante	nessuno	1449/2489 (58.2%)	1242/2447 (50.8%)	non stimabile		⊕⊕○ ○ Bassa	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-------------------	-------------------	---------------	--	-------------------	---------

Numero colposcopie

2	studi osservazionali	non importanti	non importante	non importante	non importante	nessuno	1054/2169 (48.6%)	1348/2169 (62.1%)	non stimabile		⊕⊕○ ○ Bassa	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-------------------	-------------------	---------------	--	-------------------	---------

NUMERO COLPOSCOPIE (follow up: medio 12 mesi; valutato con: MODELLI)

				molto serio ^c	serio ^d		63.43/100 (63.4%)	65.78/100 (65.8%)	non stimabile		-	
--	--	--	--	--------------------------	--------------------	--	-------------------	-------------------	---------------	--	---	--

NUMERO COLPOSCOPIE (follow up: medio 24 mesi; valutato con: MODELLI)

				molto serio ^c	serio ^d		50.94/100 (50.9%)	51.49/100 (51.5%)	non stimabile		-	
--	--	--	--	--------------------------	--------------------	--	-------------------	-------------------	---------------	--	---	--

NUMERO COLPOSCOPIE (TRIAGE 12 MESI) (follow up: medio 24 mesi; valutato con: MODELLI)

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	p16/ki67	la Citologia Pap	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
				molto serio ^c	serio ^d		57.19/100 (57.2%)	58.3/100 (58.3%)	non stimabile		-	

Numero richiami (follow up: medio 12 mesi; valutato con: MODELLI)

				molto serio ^c	serio ^d		49/100 (49.0%)	54/100 (54.0%)	non stimabile		-	CRITICO
--	--	--	--	--------------------------	--------------------	--	-------------------	-------------------	---------------	--	---	---------

Numero richiami (follow up: medio 24 mesi; valutato con: MODELLI)

				molto serio ^c	serio ^d		31.58/100 (31.6%)	34.8/100 (34.8%)	non stimabile		-	
--	--	--	--	--------------------------	--------------------	--	----------------------	---------------------	---------------	--	---	--

Numero richiami (triage 12 mesi) (follow up: medio 24 mesi; valutato con: MODELLI)

				molto serio ^c	serio ^d		76.55/100 (76.5%)	83.91/100 (83.9%)	non stimabile		-	
--	--	--	--	--------------------------	--------------------	--	----------------------	----------------------	---------------	--	---	--

Numero trattamenti

							0/0	0/0	non stimabile		-	CRITICO
--	--	--	--	--	--	--	-----	-----	---------------	--	---	---------

Esiti riproduttivi post trattamento

							0/0	0/0	non stimabile		-	CRITICO
--	--	--	--	--	--	--	-----	-----	---------------	--	---	---------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

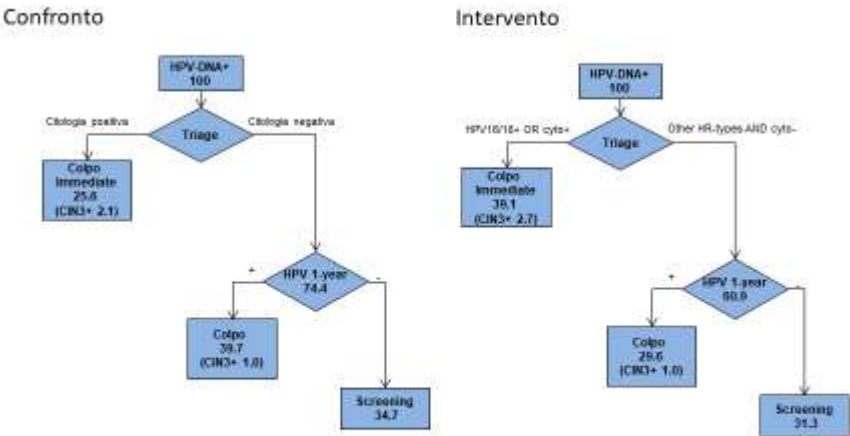
- a. Evento molto raro
- b. non tutte le donne in colpo (Clarke e Carozzi <35 anni)
- c. STIMATO DA MODELLI
- d. imprecisione della persistenza alla positività all'HPV

DOMANDA 3

In donne con test HPV positivo, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione parziale (HPV16/18) in aggiunta alla Citologia Pap vs la sola Citologia Pap come test di triage?

POPULATION:	test di triage del test HPV
INTERVENTION:	la genotipizzazione parziale (HPV16/18) in aggiunta (AND/OR) alla Citologia Pap
COMPARISON:	la sola Citologia Pap
MAIN OUTCOMES:	Incidenza di Carcinoma invasivo nelle donne HPV positive/triage negative prima del richiamo; Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/triage-; Numero colposcopie; Numero colposcopie (TRIAGE 12 MESI); Numero richiami per ripetizione test; Numero richiami per ripetizione test (TRIAGE 12 MESI); Falsi negativi CIN2 (Sensibilità per CIN2); Falsi negativi CIN3 (Sensibilità per CIN3); Specificità CIN2; Specificità CIN3;
SETTING:	Screening organizzato della cervice uterina, primo livello
PERSPECTIVE:	Programma di screening organizzato (SSN)
BACKGROUND:	Le donne con test HPV positivo per tipi oncogeni hanno un rischio del 4.5 per mille di avere o sviluppare lesioni preneoplastiche di alto grado (CIN2+). L'utilizzo della citologia come test di triage permette di stratificare il rischio; il protocollo in uso prevede l'invio immediato a colposcopia delle donne con ASCUS+, e la ripetizione a 12 mesi del test HPV per quelle con citologia negativa. Dopo tale intervallo, il risultato risulta negativo in circa il 40% dei casi. In caso di persistenza dell'infezione, il protocollo prevede la colposcopia, indipendentemente dall'esito dell'esame citologico; il VPP è 8.4% (media italiana, survey HPV coorte 2019), per cui è importante migliorare il processo di stratificazione per individuare con maggior precisione le donne a rischio di avere o sviluppare una lesione CIN2+ e ridurre il numero delle colposcopie. I tipi di HPV ad alto rischio (che, secondo la classificazione della IARC, sono 12, a cui vengono talvolta aggiunti due tipi probabilmente/possibilmente oncogeni) hanno un rischio oncogeno molto diverso fra loro. I tipi 16 e 18 sono considerati di particolare importanza: HPV16 perché è quello con il più alto potenziale oncogeno ed il più frequentemente associato a lesioni di alto grado e carcinomi; HPV18 è più frequentemente associato a lesioni ghiandolari di alto grado e ad adenocarcinomi, lesioni più difficilmente rilevabili rispetto alle lesioni squamose.
CONFLICT OF INTERESTS:	Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) ha valutato i conflitti di interesse (COI) dichiarati dai componenti del panel. Il Dott. Maccallini, la Dott.ssa Cocuzza e la Dott.ssa Martinelli hanno segnalato possibili conflitti di interesse. Il CTS li ha giudicati all'unanimità come potenzialmente rilevanti. Misura decisa: - disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della linea guida o sul sito SNLG dopo la pubblicazione; - partecipazione piena alla fase di formulazione della raccomandazione.

VALUTAZIONE



Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know		Approvato all'unanimità.

Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	See Appendix 1	L'intervento: - comporta un minor numero di episodi (circa 15% in meno) - ha maggior sensibilità immediata - ha minor rischio di CIN3+ a 5 anni Il rischio di cancro è stato considerato non confrontabile. Il panel vota: 11 Small e 9 Moderate
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	See Appendix 1	L'intervento comporta: - aumento dell'8% di colposcopie - diminuzione della specificità Approvato all'unanimità.
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies		Per i cancro invasivi il gruppo considera il confronto non informativo. Il proxy per rischio di CIN3+ a 5 anni rassicura il gruppo sul livello complessivo di certezza delle evidenze. Approvato all'unanimità.

Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability		Il GDL ritiene che il ritardo diagnostico di un eventuale cancro invasivo, gli esiti riproduttivi e i trattamenti evitati siano considerati outcome importanti da parte della maggioranza delle donne, ma che altri, come il numero di colposcopie e di controlli, siano considerati più di interesse del SSN che della donna in quanto meno <i>patient-centred</i>. Si ritiene che l'importanza di questi esiti sia probabilmente condivisibile dalla maggioranza delle donne, con possibili variazioni in base all'età e allo stato di fertilità (considerazioni già fatte con la rappresentante laica per linee-guida precedentemente approvate). Approvato all'unanimità.
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
○ 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		Vedi considerazioni fatte per la votazione su desirable e undesirable effects. Approvato all'unanimità.

Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know		L'aumento dell'8% di colposcopie (non compensato dai risparmi dal minor numero episodi) aumenta i costi. Vanno considerati anche i costi per l'aggiornamento dei software di gestione. Queste considerazioni valgono solo in caso di test primari di screening che forniscano la genotipizzazione parziale di default. Approvato all'unanimità.
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
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies		Approvato all'unanimità.

Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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		Difficile quantificare le unità di salute che possono essere guadagnate. Possibile differenza nell'ansia indotta, difficile predire la direzione. Approvato all'unanimità.
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ● Varies ○ Don't know		Aumento della disparità di gestione fra regioni e programmi. Potrebbe diminuire le disparità fra donne che partecipano ai programmi e donne che effettuano i test opportunistici, dove si è diffuso l'uso della tipizzazione. Trascurabile l'impatto sugli esiti importanti di salute, l'impatto sull'equità sostanziale è ridotto. Approvato all'unanimità.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ● Varies ○ Don't know		Donne: - probabilmente desiderata la maggiore informazione - la mancanza di informazione è una possibile causa di fuga nel privato

		- può favorire la consapevolezza del rischio e la partecipazione ai follow up - la conoscenza di infezione HPV 16 non accompagnata da informazione corretta è una possibile fonte di ansia. Professionisti: - per i ginecologi l'informazione aggiuntiva è ritenuta utile e accettabile, e può influenzare la conduzione della colposcopia; - per il patologo vale la stessa considerazione; - per i decisori politici la scarsa visibilità dei benefici e l'aumento di complessità del percorso possono ridurre l'accettabilità. Approvato all'unanimità.
--	--	---

Feasibility
Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know		In caso di test con tipizzazione parziale di default, il workflow di laboratorio è poco impattato. Il cambio di management comporta un impatto importante per la necessità di revisione dei software gestionali di screening e di laboratorio. Impatto della formazione del personale. Aumenta la complessità comunicativa e la necessità di counselling. Necessaria una revisione del materiale informativo. Il panel vota Probably yes: 4; Yes: 14

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

	GIUDIZI						
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

Il panel suggerisce che nei programmi di screening possa essere utilizzato come test di triage sia la citologia, sia la tipizzazione parziale in aggiunta alla citologia.

Justification

Maggior numero di colposcopie e minor numero di episodi comporta la chiusura degli episodi in tempi mediamente più brevi, ma c'è un maggior consumo di risorse e le colposcopie hanno un minor valore predittivo positivo.

L'implementazione comporta un notevole impatto organizzativo, sebbene i test utilizzati al momento siano quasi tutti già in grado di fornire tipizzazione parziale.

Subgroup considerations

La maggiore sensibilità ha un maggior valore aggiunto nel caso di un protocollo meno intenso (24 mesi con triage a 12).

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Sarà necessario che gli indicatori di accuratezza del triage siano considerati separatamente per programmi con le due metodiche di triage.

REFERENCES SUMMARY

Per l'outcome incidenza di cancro invasivo in donne triage negativo:

- Gilham C, Sargent A, Peto J. Triaging women with human papillomavirus infection and normal cytology or low-grade dyskaryosis: evidence from 10-year follow up of the ARTISTIC trial cohort. BJOG 2020;127:58-68.

Per l'outcome rischio di CIN3 in donne triage negative:

- Gilham C, Sargent A, Peto J. Triaging women with human papillomavirus infection and normal cytology or low-grade dyskaryosis: evidence from 10-year follow up of the ARTISTIC trial cohort. BJOG 2020;127:58-68.
- Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett T, et al. A study of partial Human Papillomavirus genotyping in support of the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. JLGTD 2020;24:144-147.

Per gli outcome di accuratezza:

- Stanczuc G, Currie H, Forson W, Baxter G, Lawrence J, Wilson A, Palmer T, Arbyn M, Cuschieri K. Clinical Performance of Triage Strategies for Hr-HPV-Positive Women; A Longitudinal Evaluation of Cytology, p16/ki-67 Dual Stain Cytology, and HPV16/18 Genotyping. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022 Jul 1;31(7):1492-1498.
- Revisione sistematica Europea progetto RISCC

Per gli outcome numero di colposcopie e numero di richiami sono stati costruiti i seguenti modelli con diverse stime di clearance a 24 mesi per le donne triage negative. La struttura del modello è descritta nella metodologia in esteso.

modello 1	dal GISCi proporzione di clearance come “Artistic any type”
modello 2	dal GISCi diminuzione come “Artistic type-specific”
modello 3	dal GISCi applico proporzione di Artistic type-specific a 12 mesi, poi diminuzione come Artistic type-specific

APPENDICES

Appendix 1

Autore/i:

Domanda: La genotipizzazione parziale (HPV16/18) in aggiunta (AND/OR) alla Citologia Pap rispetto a la sola Citologia Pap per test di triage del test HPV

Setting: Screening organizzato della cervice uterina, primo livello

Bibliografia:

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la genotipizzazione parziale (HPV16/18) in aggiunta (AND/OR) alla Citologia Pap	la sola Citologia Pap	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Incidenza di Carcinoma invasivo nelle donne HPV positive/triage negative prima del richiamo

1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio ^a	nessuno	2/961 (0.2%)	2/1439 (0.1%)	non stimabile		⊕○○ ○ Molto bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	--------------	---------------	---------------	--	-------------------------	---------

Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/trriage- (follow up: medio 3 anni)

2 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	36/1865 (1.9%)	448/17991 (2.5%)	non stimabile		⊕⊕○ ○ Bassa	CRITICO
------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	------------------	---------------	--	-------------------	---------

Numero colposcopie (follow up: medio 12 mesi; valutato con: MODELLI)

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la genotipizzazione parziale (HPV16/18) in aggiunta (AND/OR) alla Citologia Pap	la sola Citologia a Pap	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
				molto serio ^b	serio ^c		Citologia OR Tipizzazione 16/18 (73 per 100 donne HPV+)				-	CRITICO
							Citologia (66 per 100 donne HPV+)					
							d					

Numero colposcopie (TRIAGE 12 MESI) (follow up: medio 24 mesi; valutato con: MODELLI)

				molto serio ^b	serio ^c		Range Citologia OR Tipizzazione 16/18 (63 - 70 per 100 donne HPV+)				-	CRITICO
							Range Citologia (53 - 62 per 100 donne HPV+)					
							e,f					

Numero richiami per ripetizione test (follow up: medio 12 mesi; valutato con: MODELLI)

				molto serio ^b	serio ^c		Citologia OR Tipizzazione 16/18 (58 per 100 donne HPV+)				-	CRITICO
							Citologia (74 per 100 donne HPV+)					
							d					

Numero richiami per ripetizione test (TRIAGE 12 MESI) (follow up: medio 24 mesi; valutato con: MODELLI)

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la genotipizzazione parziale (HPV16/18) in aggiunta (AND/OR) alla Citologia Pap	la sola Citologia a Pap	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
				molto serio ^b	serio ^c		Range Citologia OR Tipizzazione 16/18 (77 - 80 per 100 donne HPV+) Range Citologia (100 - 104 per 100 donne HPV+) e,f				-	CRITICO

Falsi negativi CIN2 (Sensibilità per CIN2)

1 ^{3,g}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	89.3/100 (89.3%)	62.7/100 (62.7%)	non stimabile		⊕⊕○ ○ Bassa	IMPORTANTE
------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	---------------	--	-------------------	------------

Falsi negativi CIN3 (Sensibilità per CIN3)

1 ^{3,g}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	90/100 (90.0%)	61.4/100 (61.4%)	non stimabile		⊕⊕○ ○ Bassa	CRITICO
------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	------------------	---------------	--	-------------------	---------

Specificità CIN2

1 ^{3,g}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	60.6/100 (60.6%)	82.4/100 (82.4%)	non stimabile		⊕⊕○ ○ Bassa	CRITICO
------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	---------------	--	-------------------	---------

Specificità CIN3

1 ^{3,g}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	55.8/100 (55.8%)	77.7/100 (77.7%)	non stimabile		⊕⊕○ ○ Bassa	CRITICO
------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	---------------	--	-------------------	---------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

- a. evento molto raro
- b. Stimato da modelli
- c. Imprecisione della persistenza alla positività al test HPV
- d. Da Modello 1: Clearance a 12 mesi da Gisci a cui viene applicata clearance come Artistic (any type) da 12 a 24 mesi per stimare valore a 24 mesi
- e. Valori minimi range derivanti da Modello 3 (Clearance dal Gisci a 12 mesi riproporzionata applicando la proporzione di clearance type specific/any type di Artistic per stimare il valore di clearance type specific a 12 mesi. A questo valore viene poi applicata clearance come Artistic (type specific) da 12 a 24 mesi per stimare valore a 24 mesi.)
- f. Valori massimi range derivanti da Modello 1 (Clearance a 12 mesi da Gisci a cui viene applicata clearance come Artistic (any type) da 12 a 24 mesi per stimare valore a 24 mesi)
- g. approccio due step

References

1. Gilham C, Sargent A, Peto J.. Triaging women with human papillomavirus infection and normal cytology or low-grade dyskaryosis: evidence from 10-year follow up of the ARTISTIC trial cohort.. BJOG; 2020.
2. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, Lorey TS, Chen X, Gage JC, Castle PE, Wentzensen N, Perkins RB, Guido RS, Schiffman M.. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines.. J Low Genit Tract Dis. ; 2020.
3. Stanczuk G, Currie H, Forson W, Baxter G, Lawrence J, Wilson A, Palmer T, Arbyn M, Cuschieri K.. Clinical Performance of Triage Strategies for Hr-HPV-Positive Women; A Longitudinal Evaluation of Cytology, p16/K-67 Dual Stain Cytology, and HPV16/18 Genotyping.. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.; 2022.

- a. Da Modello 1: Clearance a 12 mesi da Gisci a cui viene applicata clearance come Artistic (any type) da 12 a 24 mesi per stimare valore a 24 mesi
- b. Valori minimi range derivanti da Modello 3 (Clearance dal Gisci a 12 mesi riproporzionata applicando la proporzione di clearance type specific/any type di Artistic per stimare il valore di clearance type specific a 12 mesi. A questo valore viene poi applicata clearance come Artistic (type specific) da 12 a 24 mesi per stimare valore a 24 mesi.)
- c. Valori massimi range derivanti da Modello 1 (Clearance a 12 mesi da Gisci a cui viene applicata clearance come Artistic (any type) da 12 a 24 mesi per stimare valore a 24 mesi)

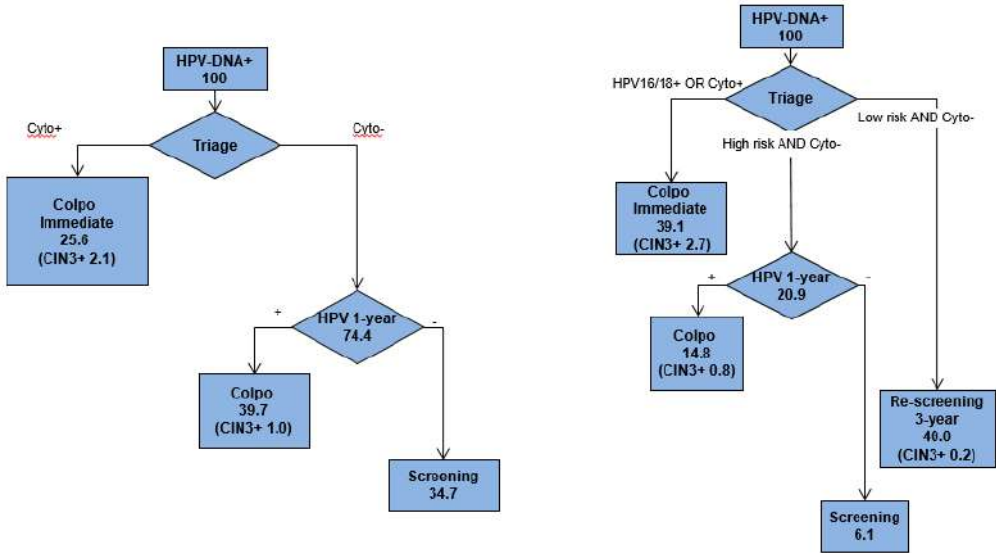
DOMANDA 4

DOMANDA 4A

In donne con test HPV positivo, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap vs la sola Citologia Pap come test di triage?

POPULATION:	test di triage del test HPV
INTERVENTION:	la genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap
COMPARISON:	la sola Citologia Pap
MAIN OUTCOMES:	Incidenza di Carcinoma invasivo nelle donne HPV positive/triage negative prima del richiamo; Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/triage-; Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/triage-; Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/triage intermedio; Numero colposcopie; Trattamenti non necessari; Numero episodi (colposcopie o test HPV/citologia) necessari per concludere il follow up;
SETTING:	Screening organizzato della cervice uterina, primo livello
PERSPECTIVE:	Programma di screening organizzato (SSN)
BACKGROUND:	Le donne con test HPV positivo per tipi oncogeni hanno un rischio del 4.5 per mille di avere o sviluppare lesioni preneoplastiche di alto grado (CIN2+). L'utilizzo della citologia come test di triage permette di stratificare il rischio; il protocollo in uso prevede l'invio immediato a colposcopia delle donne con ASCUS+, e la ripetizione a 12 mesi del test HPV per quelle con citologia negativa. Dopo tale intervallo, il test HPV risulta negativo in circa il 40% delle donne. In caso di persistenza dell'infezione, il protocollo prevede la colposcopia, indipendentemente dall'esito dell'esame citologico; il VPP è 8.4% (media italiana, survey HPV coorte 2019), per cui è importante migliorare il processo di stratificazione per individuare con maggior precisione le donne a rischio di avere o sviluppare una lesione CIN2+ e ridurre il numero di colposcopie. I tipi di HPV ad alto rischio (che sono 12, secondo la classificazione della IARC, a cui vengono talvolta aggiunti due tipi probabilmente/possibilmente oncogeni) hanno un rischio oncogeno molto diverso fra loro, in base al quale possono essere raggruppati in 3 gruppi, uno dei quali comprende tipi a rischio oncogeno molto basso. Può quindi essere ipotizzata una gestione diversificata in base al tipo di HPV presente. In questo scenario si ipotizza che siano inviate in colposcopia immediatamente tutte le donne con citologia positiva (alto o basso grado) e quelle con HPV16-18, indipendentemente dalla citologia; sono inviate ad un anno le donne con HPV-rischio oncogeno intermedio e citologia negativa; mentre sono inviate a tre anni le donne con HPV-basso potenziale oncogeno/citologia negativa.
CONFLICT OF INTERESTS:	Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) ha valutato i conflitti di interesse (COI) dichiarati dai componenti del panel. Il Dott. Maccallini, la Dott.ssa Cocuzza e la Dott.ssa Martinelli hanno segnalato possibili conflitti di interesse. Il CTS li ha giudicati all'unanimità come potenzialmente rilevanti. Misura decisa: - disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della linea guida o sul sito SNLG dopo la pubblicazione; - partecipazione piena alla fase di formulazione della raccomandazione.

VALUTAZIONE



Rischio a 24 mesi calcolato sulla base dei risultati dello studio NTCC2*

	16-18	31-33-35-45-52-58	Other hr
Cito alto grado	Colpo (Risk 36%)	Colpo (Risk 19%)	Colpo (Risk 22%)
Cito basso grado	Colpo (Risk 5,5%)	Colpo (Risk 3,7%)	Colpo (Risk 1,1%)
NILM	Colpo (Risk 4,1%)	1 anno (Risk 1,9%)	3aa (Risk 0,4%)

*Giorgi Rossi et al JNCI 2021

Problem

Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	See Appendix 3	Approvato all'unanimità.

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large		Minor numero di colposcopie (114 ogni 1000 donne). Minor numero di episodi (649 ogni 1000 donne, quasi dimezzato rispetto alla citologia).

○ Varies ○ Don't know	See Appendix 2	Possibile diverso impatto sulle donne a round di screening HPV successivi rispetto all'impatto sulle donne al primo episodio. Approvato all'unanimità.
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	See Appendix 1	Con l'intervento, il rischio per le donne che vanno a 3 anni non è 0 ma circa 1% (forse un po' meno sulla base dei dati dello studio NTCC2, che però ha un follow up inferiore) [rivisti i dati dello studio di Stoler che comprende circa 30.000 donne totali, di cui circa 1.000 con hrHPV a più basso rischio oncogeno e citologia negativa: fra queste donne sono state trovate 2 lesioni microinvasive ma nessun cancro invasivo]. Queste donne hanno una citologia negativa e quindi un rischio minore di quelle che facevano citologia ogni 3 anni indipendentemente dalla presenza di qualsiasi hrHPV. Approvato all'unanimità.
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies		Per molti outcome abbiamo solo dei modelli. Approvato all'unanimità.

Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability		Il GDL ritiene che il ritardo diagnostico di un eventuale cancro invasivo, gli esiti riproduttivi e i trattamenti evitati siano considerati outcome importanti da parte della maggioranza delle donne, ma che altri, come il numero di colposcopie e di controlli, siano considerati più di interesse del SSN che della donna in quanto meno <i>patient-centred</i>. Si ritiene che l'importanza di questi esiti sia probabilmente condivisibile dalla maggioranza delle donne, con possibili variazioni in base all'età e allo stato di fertilità (considerazioni già fatte con la rappresentante laica per linee-guida precedentemente approvate). Necessario lavorare sulla terminologia, soprattutto per far emergere la differenza che determina l'invio a 3 anni rispetto all'invio a 1 anno, e sulla comunicazione per migliorare il counselling. Approvato all'unanimità.
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
○ 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		Approvato all'unanimità.

Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know		Non ci sono studi specifici. C'è un impatto sulla concorrenza. C'è una riduzione sia del numero di colposcopie che del numero di episodi. Nelle donne in cui la colposcopia è posticipata, aumenta la probabilità di regressione spontanea, quindi si registra anche una riduzione dei trattamenti (non necessari). Approvato all'unanimità.
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
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies		Approvato all'unanimità.
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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		Ci sono alcuni benefici e un qualche risparmio economico. Approvato all'unanimità.

Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Reduced ● Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know		Aumento della disparità di gestione fra regioni e programmi e di quella fra donne in base all'età (diversa probabilità di progressione), anche se l'impatto sugli esiti importanti di salute è trascurabile. Potrebbe diminuire la disparità fra donne che partecipano ai programmi e donne che effettuano i test opportunistici, dove si è diffuso l'uso della tipizzazione. Il panel vota: 16 Probably reduced, 5 Varies
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ● Varies ○ Don't know		Donne: probabilmente la maggiore informazione è desiderata, e la mancanza di informazione può essere una possibile causa di fuga nel privato; può favorire la consapevolezza del rischio e la partecipazione ai follow up; per contro, l'invio a 3 anni nei casi hrHPV a più basso rischio e citologia negativa potrebbe creare problemi. Operatori: per i ginecologi l'informazione aggiuntiva sulla genotipizzazione è ritenuta utile e accettabile, e può influenzare la conduzione della colposcopia. In generale, si riconosce che sull'invio a 3 anni per le donne con hrHPV a più basso rischio e citologia negativa ci potrebbero essere perplessità da parte di alcuni operatori (ma non ostruzionismo). Policy makers: l'intervento è accettabile perché ci sarà qualche risparmio dovuto alla riduzione

		del numero di colposcopie e di episodi, anche se accompagnato da un aumento di complessità e la necessità di lavorare sulla comunicazione. Approvato all'unanimità.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ● Varies ○ Don't know		Fattibile se disponibile sul test primario, meno o molto meno se da fare in reflex. Il cambio di management comporta un impatto importante per la necessità di revisione dei software gestionali e di laboratorio, e un impatto sulla formazione del personale. Aumentano la complessità comunicativa e la necessità di counselling, per cui è necessaria una revisione del materiale informativo. Valutare se va applicato a tutte le donne o solo a gruppi di donne (secondi passaggi dopo round con test HPV negativo o eventualmente per età). Può essere facilitata da una differente nomenclatura dei tipi. Approvato all'unanimità.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
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

In donne positive all'HPV, il panel suggerisce di usare la genotipizzazione estesa in aggiunta alla citologia vs la sola Citologia Pap come test di triage. In questo quesito sono stati valutati gli effetti desiderati e indesiderati di un algoritmo in cui le donne con citologia positiva (qualsiasi grado) o positive per tipi HPV 16 o 18 sono inviate in colposcopia immediata, le donne con citologia negativa e positive a genotipi HPV ad alto potenziale oncogeno diversi da HPV 16 e 18 sono inviate a 12 mesi, le donne con citologia negativa e positive a genotipi a basso potenziale oncogeno. sono inviate a 3 anni.

Justification

La genotipizzazione estesa, combinata con la citologia, permette una stratificazione del rischio in tre livelli in cui il gruppo a rischio più alto ha un valore predittivo sufficiente per essere inviato immediatamente in colposcopia, le donne nel gruppo intermedio hanno un rischio che rientra nel range dell'invio ad 1 anno, e un gruppo a basso rischio (citologia negative e con infezione da HPV da genotipi a basso potenziale oncogeno) con un rischio sufficientemente basso da essere inviate a 3 anni.

Ciò permette una consistente riduzione delle colposcopie.

Subgroup considerations

In donne con precedente HPV-negativo l'applicazione è più sicura.
Donne immunodepresse non dovrebbero seguire questo protocollo.

Implementation considerations

Divisione in tre gruppi dei tipi hrHPV:

- sono stati inclusi indifferentemente studi con classificazioni leggermente differenti, la cui caratteristica fondamentale era una tripartizione: altissimo rischio per i tipi 16 e 18 (eventualmente 45); rischio intermedio per i tipi 45 (se non in altissimo) 31, 33, 52, 58 ed eventualmente 35; basso rischio per gli altri tipi 39, 51, 56, 59, 66, 68 (ed event. 35 se non incluso in gruppo intermedio);
- modelli NTCC2 usano la classificazione con i tipi 31, 33, 35, 45, 52, 58 nel gruppo intermedio per motivi tecnici;

- la stratificazione del rischio data dalla genotipizzazione estesa è sufficientemente robusta da tollerare differenze sul singolo genotipo, fatta eccezione per i tipi 16, 18, 31, 33, 45 che non possono essere classificati in basso rischio oncogeno.

I raggruppamenti sono in parte legati al raggruppamento predisposto dalle ditte nei kit commerciali.

La distribuzione e la frequenza dei tipi varia a seconda della composizione della popolazione. Il tipo 35 è poco frequente in Italia, ma in NTCC è risultato ad alto rischio; in NTCC2 non emerge perché è in gruppo con il tipo 58. I kit commerciali utilizzano raggruppamenti diversi, per cui i confronti possono risultare non agevoli, ma sarà necessario non legare i raggruppamenti ai kit commerciali. Sarà inoltre importante tenere distinti i tipi HPV compresi nel vaccino 9v, che non devono entrare nel gruppo a basso rischio.

L'handbook 18 della IARC, pubblicato nel dicembre 2022, propone una classificazione dei genotipi in 5 gruppi sulla base del loro potenziale oncogenico. Il gruppo con il rischio più alto include solo l'HPV 16, il secondo gruppo per potenziale oncogenico include 18 e 45, il terzo include 33, 58, 31, 52 e 35, il quarto gruppo include 59, 39, 68, 51 e 56, infine il quinto gruppo è caratterizzato dall'assenza di associazione con il cancro o da associazione debole e incerta dunque da considerarsi non oncogenici, include tutti gli altri genotipi, compreso il 66, precedentemente considerato ad alto rischio (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK601983/figure/F001.010/?report=objectonly>). Questa classificazione è coerente con quella utilizzata per la ricerca di letteratura alla base di questa raccomandazione.

Triage a 12 mesi:

- è plausibile che gli effetti indesiderabili siano potenzialmente inferiori se la genotipizzazione estesa come strategia di triage viene applicata solo a donne in round successivi al primo;
- in caso di implementazione, è necessaria un'informazione accurata e semplice alle donne, in particolare sul significato clinico dei diversi tipi di HPV (quasi una nuova nomenclatura)
- donne che escono dall'età di screening come "HPV+ inviate a tre anni" devono essere comunque richiamate.

Monitoring and evaluation

Devono essere rivisti gli indicatori di triage, di invio in colposcopia, di compliance nei tre livelli di rischio, di partecipazione dopo invio a tre anni. L'introduzione della genotipizzazione estesa può permettere un aggiornamento continuo dei rischi associati ai singoli tipi.

Research priorities

Il rischio a lungo termine (3/5 anni) nelle donne con HPV a basso rischio oncogeno e p16/ki67 negativa deve essere stimato con maggior precisione continuando a seguire le coorti di NTCC2 e degli altri studi piloti italiani e internazionali.

Devono essere indagati eventuali gruppi di donne con rischi differenti (età, genotipi specifici e altri biomarcatori), soprattutto per identificare eventuali modificatori della stratificazione del rischio che possano aumentare l'efficienza e la sicurezza dell'algoritmo.

REFERENCES SUMMARY

Articoli generali per la presentazione dei dati:

- de Sanjosè S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-1056
- Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *IJC* 2018;143:735-745
- Guan P, Howell-Jones R, Li, N, et al Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from infection to cancer. *IJC* 2012;131:2349-2359
- Smelov V, Elfstrom KM, Johansson AVL, Eklund C, et al. Long-term HPV type-specific risks of high-grade cervical intraepithelial lesions: a 14-year follow-up of a randomized primary HPV screening trial. *IJC* 2015;136:1171-1180
- Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, et al. A study of type-specific natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinMed* 2020;22:100293
- Adcock R, Cuzick J, Hunt WC, et al. Role of HPV genotype, multiple infections and viral load on the risk of high-grade cervical neoplasia. *CEBP* 2019;28:1816-1824 *IJC* 2018;143:333-342
- Del Mistro A, Adcock R, Carozzi F, Gillio-Tos A, De Marco A, Girlando S, Rizzolo R, Frayle H, Trevisan M, Sani C, Burroni E, Giorgi Rossi P, Cuzick J, Ronco G. HPV genotyping for the cross-sectional and longitudinal probability of developing CIN2+. *Int J Cancer* 2018;143:333-342.
- Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, et al. The influence of type-specific papillomavirus infections on the detection of cervical precancer and cancer: a population-based study of opportunistic cervical screening in the United States. *IJC* 2014;135:624-634

- Stoler MH, Wright TC, Parvu V, et al. Detection of high-grade cervical neoplasia using extended genotyping: performance data from the longitudinal phase of the Onclarity trial. *Gynecol Oncol* 2023;170:143-152

Per l'outcome incidenza di cancro invasivo in donne triage negativo: nessuno studio individuato

Per l'outcome rischio di CIN3 in donne triage negative:

- per la stima con follow up >3 anni, Stoler MH, Wright TC, Parvu V, et al. Stratified risk of high-grade cervical disease using onclarity HPV extended genotyping in women, ≥ 25 years of age, with NILM cytology. *Gynecol Oncol* 2019;153:26-33
- per la stima con follow up interrotto a 24 mesi sono stati utilizzati i dati di NTCC (Giorgi Rossi P, Carozzi F, Ronco G, Allia E, Bisanzi S, Gillio Tos A, De Marco L, et al. p16/ki67 and E6/E7 mRNA accuracy and prognostic value in triaging HPV-DNA-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:292-300)
- Benevolo M, Ronco G, Mancuso P, Carozzi F, De Marco L, Allia E, Bisanzi S, Rizzolo R, Gustinucci D, Del Mistro A, Frayle H, Confortini M, Viti J, Iossa A, Cesarini E, Bulletti S, Passamonti B, Gori S, Toniolo L, Bonvicini L, Venturelli F, Wentzensen N, Giorgi Rossi P, NTCC2 WG. Comparison of triage strategies combining extended genotyping with cytology or p16/ki67 dual staining in the Italian NTCC2 study. *eBioMedicine* 2024, in press, doi:
-

Per gli outcome di accuratezza:

Revisione sistematica Europea progetto RISCC

Per gli outcome numero di colposcopie, numero di richiami e numero di trattamenti non necessari è stato costruito un modello con gli assunti riportati di seguito. La struttura del modello è descritta nella metodologia in esteso.

È stato ipotizzato come ipotesi massima che il tasso bioptico sia del 60% come osservato in NTCC.

Veri positivi istologici: (HPV-/cito+ 0.85; HPV+/cito– 0.85; HPV+/cito ASC-US LSIL 0.85) (Dalla Palma 2008)

Veri negativi istologici: 0.98, sia per il controllo sia per l'intervento (Dalla Palma 2008)

Per gli esiti ostetrici conseguenti a trattamenti non necessari si sono considerati i seguenti assunti:

Anche gli esiti neonatali sono stati stimati attraverso i modelli sopra riportati, applicando il rischio di parto pretermine per trattamenti multipli rispetto al singolo trattamento (Kyrgiou 2017) al numero di falsi positivi istologici (trattamenti non necessari) (Dalla Palma 2008), considerando le donne in età fertile sottoposte a trattamento, la probabilità di avere una gravidanza per donne in età fertile post trattamento ed il rischio di parto pretermine della popolazione generale (Istat 2019, Perrone 2019).

Per la stima sono stati utilizzate le seguenti fonti:

a. L'età media al parto in Italia nel 2018 è 32.0 anni; Tasso di fecondità in Italia 1.29 (ISTAT 2019).

b. Circa 1/3 dei trattamenti è prima dell'età media al parto e 2/3 dei trattamenti sono in donne <40 anni (survey Gisci).

c. È ragionevole stimare che circa il 40% dei trattamenti preceda una gravidanza [Calcolo preciso riportato in appendice].

d. Prevalenza di parti pre-termine nella popolazione generale in Emilia-Romagna nel 2018 è del 6.7%. (Perrone 2019).

e. La revisione effettuata da Kyrgiou et al riporta un rischio di parto pretermine aumentato nelle donne sottoposte a trattamenti multipli rispetto a donne sottoposte a singolo trattamento, le quali presentano un rischio di quasi due volte superiore alle donne non trattate. In particolare, il rischio di parto pretermine nelle donne sottoposte a singolo trattamento è risultato essere del 7.5% contro il 4.2% delle donne non trattate (RR 1.75, IC95% 1.49; 2.06). Inoltre, le donne

sottoposte a trattamenti multipli risultano avere un rischio del 13.2%, corrispondente ad un RR 3.78, IC95% 2.65; 5.39). Pertanto, il RR relativo attribuibile a trattamenti ripetuti rispetto al singolo trattamento è 2.16 (3.78/1.75) ().

Il rischio di parti pre-termine post trattamento ripetuto è quindi del 14.5% (6.7% * 2.16), con un incremento del 7.8% rispetto al rischio di base.

Di conseguenza, per ogni 30 donne trattate (o per 13 donne trattate con parto successivo, che corrispondono al 40% del totale delle donne trattate) ci si attende un parto pretermine in più.

Dato che il numero di trattamenti non necessari è risultato simile nel controllo e nell'intervento, non si è proceduto al calcolo degli esiti ostetrici e neonatali.

- Dalla Palma P, Giorgi-Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Lestani, M, Onnis GL, Aldovini D, Galanti, G, Casadei GP, Aldi M, Gomes V, Giubilato V, Ronco G and the NTCC Pathology Group. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histological lesions found in the NTCC trial. Am J Clin Pathol 2008;129:75-80
- Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 2;11(11):CD012847.
- <https://demo.istat.it/>
- Perrone AM, Bovicelli A, D'Andrilli G, Borghese G, Giordano A, De Iaco P. Cervical cancer in pregnancy: Analysis of the literature and innovative approaches. J Cell Physiol. 2019 Sep;234(9):14975-14990. doi: 10.1002/jcp.28340. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30790275.

APPENDICES

Appendix 1

Autore/i:

Domanda: La genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap rispetto a la sola Citologia Pap per test di triage del test HPV

Setting:

Bibliografia:

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap	la sola Citologia Pap	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Incidenza di Carcinoma invasivo nelle donne HPV positive/triage negative prima del richiamo

						nessuno	Nessuno studio con adeguata potenza è stato identificato		-		CRITICO
--	--	--	--	--	--	---------	--	--	---	--	---------

Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/triage- (follow up: medio 3 anni)

1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	molto serio ^b	nessuno	10/1014 (1.0%)	0/0	non stimabile	10 più per 1.000 (da 5 più a 18 più) ^c	⊕○○○ ○ Molto bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------------	---------	----------------	-----	---------------	--	--------------------------	---------

Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/triage- (follow up: 24 mesi)

1 ²	studi osservazionali	serio ^d	non importante	serio ^e	molto serio ^b	nessuno	3/1031 (0.3%)	0/0	non stimabile	3 più per 1.000 (da 1 più a 8 più) ^c	⊕○○○ ○ Molto bassa	
----------------	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------------	---------	---------------	-----	---------------	--	--------------------------	--

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap	la sola Citologia Pap	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/triage intermedio (follow up: 2 anni)

1 ²	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	10/538 (1.9%)	27/1910 (1.4%)	non stimabile	4 più per 1.000 (da 8 meno a 2 più) ^c	⊕○○○ ○ Molto bassa	IMPORTANTE
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	----------------	---------------	---	-----------------------	------------

Numero colposcopie (follow up: 24 mesi)

1 ²	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	1671/3100 (53.9%)	2024/3100 (65.3%)	non stimabile	114 meno per 1.000 (da 138 meno a 90 meno)	⊕⊕○○ ○ Bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-------------------	-------------------	---------------	---	-----------------	---------

Trattamenti non necessari (follow up: 24 mesi; valutato con: Falsi positivi istologici (MODELLI))

1 ²	studi osservazionali	serio ^f	non importante	non importante	molto serio ^b	nessuno	6.7/1000 (0.7%)	5.5/1000 (0.5%)	non stimabile	1 meno per 1.000 (da -- a --) ^c	⊕○○○ ○ Molto bassa	CRITICO
----------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	-----------------	-----------------	---------------	---	-----------------------	---------

Numero episodi (colposcopie o test HPV/citologia) necessari per concludere il follow up (follow up: medio 12 mesi)

1 ²	studi osservazionali	non importante	non importante	molto serio ^{g,h}	non importante	nessuno	748/1000 (74.8%)	1397/1000 (139.7%)	non stimabile	649 meno per 1.000 (da -- a --) ^c	⊕⊕○○ ○ Bassa	IMPORTANTE
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------------------	----------------	---------	------------------	--------------------	---------------	---	-----------------	------------

CI: Confidence interval

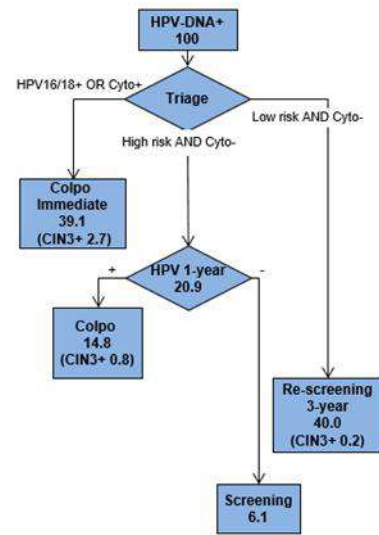
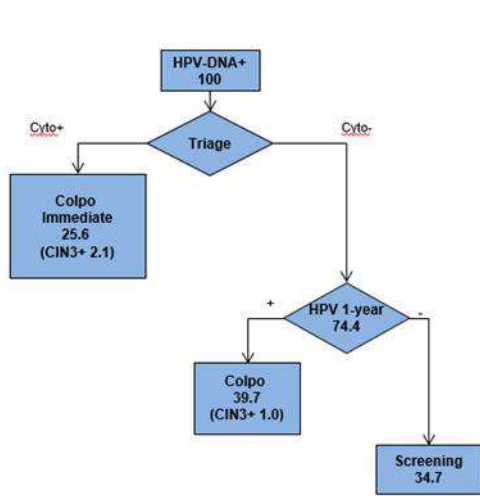
Spiegazioni

- a. tutte le donne sono state inviate in colposcopia immediata, ciò porta a sovrastimare il rischio di CIN3+ persistenti
- b. evento molto raro
- c. Calcolo automatico non funzionante
- d. Il follow up non è completo (durata solo 24 mesi) e sottostima il rischio totale cumulativo a 3/5 anni
- e. metà delle donne sono state inviate in colposcopia immediata, ciò porta a sovrastimare il rischio di CIN3+ persistenti
- f. Nello studio NTCC2 che fornisce i dati per il modello parte delle donne citologia negative sono inviate in colposcopia immediata
- g. non include esami a 36 mesi
- h. deriva da NTCC2 soltanto

References

- 1.Stoler, . . 2023.
- 2.. NTCC2 - dati non pubblicati.

Appendix 2

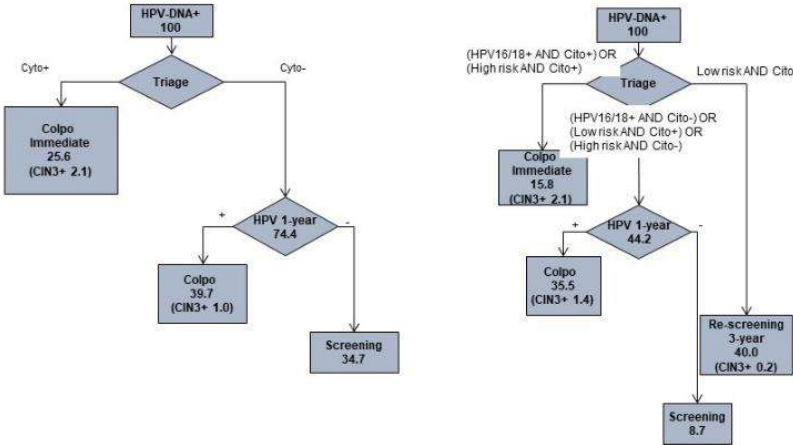


DOMANDA 4B

In donne con test HPV positivo, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap (scenario invio 1 anno per 16-18/cito-neg) vs la sola Citologia Pap come test di triage?

POPULATION:	Donne positive al test HPV di screening
INTERVENTION:	la genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap (scenario invio 1 anno per 16-18/cito-neg)
COMPARISON:	la sola Citologia Pap
MAIN OUTCOMES:	Incidenza di Carcinoma invasivo nelle donne HPV positive/triage negative prima del richiamo; Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/trriage-; Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/trriage-; Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/trriage intermedio; Numero colposcopie; Trattamenti non necessari; Numero episodi (colposcopie o test HPV/citologia) necessari per concludere il follow up;
SETTING:	Screening organizzato della cervice uterina, primo livello
PERSPECTIVE:	Programma di screening organizzato (SSN)
BACKGROUND:	Le donne con test HPV positivo per tipi oncogeni hanno un rischio del 4.5 per mille di avere o sviluppare lesioni preneoplastiche di alto grado (CIN2+). L'utilizzo della citologia come test di triage permette di stratificare il rischio; il protocollo in uso prevede l'invio immediato a colposcopia delle donne con ASCUS+, e la ripetizione a 12 mesi del test HPV per quelle con citologia negativa. Dopo tale intervallo, il test HPV risulta negativo in circa il 40% delle donne. In caso di persistenza dell'infezione, il protocollo prevede la colposcopia, indipendentemente dall'esito dell'esame citologico; il VPP è 8.4% (media italiana, survey HPV coorte 2019), per cui è importante migliorare il processo di stratificazione per individuare con maggior precisione le donne a rischio di avere o sviluppare una lesione CIN2+ e ridurre il numero di colposcopie. I tipi di HPV ad alto rischio (che sono 12, secondo la classificazione della IARC, a cui vengono talvolta aggiunti due tipi probabilmente/possibilmente oncogeni) hanno un rischio oncogeno molto diverso fra loro, in base al quale possono essere raggruppati in 3 gruppi, uno dei quali comprende tipi a rischio oncogeno molto basso. Può quindi essere ipotizzata una gestione diversificata in base al tipo di HPV presente. In questo scenario si ipotizza che siano inviate in colposcopia immediatamente tutte le donne con citologi ad alto grado e quelle con HPV16-18/citologia-basso grado, a un anno le donne con HPV16-18/citologia negativa, quelle con HPV-a rischio intermedio/citologia negativa o basso grado; quelle con HPV-basso potenziale oncogeno/citologia di basso grado; mentre sono inviate a tre anni le donne con HPV-basso potenziale oncogeno/citologia negativa.
CONFLICT OF INTERESTS:	Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) ha valutato i conflitti di interesse (COI) dichiarati dai componenti del panel. Il Dott. Maccallini, la Dott.ssa Cocuzza e la Dott.ssa Martinelli hanno segnalato possibili conflitti di interesse. Il CTS li ha giudicati all'unanimità come potenzialmente rilevanti. Misura decisa: - disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della linea guida o sul sito SNLG dopo la pubblicazione; - partecipazione piena alla fase di formulazione della raccomandazione.

VALUTAZIONE



Rischio a 24 mesi calcolato sulla base dei risultati dello studio NTCC2*

	16-18	31-33-35-45-52-58	Other hr
Cito alto grado	Colpo (Risk 36%)	Colpo (Risk 19%)	Colpo (Risk 22%)
Cito basso grado	Colpo (Risk 5,5%)	Colpo (Risk 3,7%)	1 anno (Risk 1,1%)
NILM	1 anno (Risk 4,1%)	1 anno (Risk 1,9%)	3aa (Risk 0,4%)

*Giorgi Rossi et al JNCI 2021

Problem

Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	See Appendix 2	Approvato all'unanimità.

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies	See Appendix 1	Minor numero di colposcopie (114 ogni 1000 donne) Minor numero di episodi (649 ogni 1000 donne, quasi dimezzato rispetto alla citologia).

○ Don't know		Possibile diverso impatto sulle donne a round di screening HPV successivi rispetto a quello sulle donne al primo episodio. Il panel vota: 1 Small, gli altri Moderate.
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	<i>See Appendix 1</i>	Con l'intervento il rischio per le donne che vanno a 3 anni non è 0 ma circa 1% (forse un po' meno sulla base dei dati dello studio NTCC2, che però ha un follow up inferiore) [rivisti i dati dello studio di Stoler che comprende circa 30.000 donne totali, di cui circa 1.000 con hrHPV a più basso rischio oncogeno e citologia negativa; fra queste donne sono state trovate 2 lesioni microinvasive ma nessun cancro invasivo]. Queste donne hanno una citologia negativa e quindi un rischio minore di quelle che facevano citologia ogni 3 anni indipendentemente dalla presenza di qualsiasi hrHPV. Approvato all'unanimità.
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies		Per molti outcome abbiamo solo dei modelli. Approvato all'unanimità.

Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability		Il GDL ritiene che il ritardo diagnostico di un eventuale cancro invasivo, gli esiti riproduttivi e i trattamenti evitati siano considerati outcome importanti da parte della maggioranza delle donne, ma che altri, come il numero di colposcopie e di controlli, siano considerati più di interesse del SSN che della donna in quanto meno <i>patient-centred</i>. Si ritiene che l'importanza di questi esiti sia probabilmente condivisibile dalla maggioranza delle donne, con possibili variazioni in base all'età e allo stato di fertilità (considerazioni già fatte con la rappresentante laica per linee-guida precedentemente approvate). Necessario lavorare sulla terminologia, soprattutto per far emergere la differenza che determina l'invio a 3 anni rispetto all'invio a 1 anno, e sulla comunicazione per migliorare il counselling. Approvato all'unanimità.
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
○ 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		Gli effetti desiderati sono minori anche se sono stati valutati nell'ambito del moderate. Il panel vota: 14 Probably favors the intervention, 5 Does not favor either

Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know		Non ci sono studi specifici. C'è un impatto sulla concorrenza. C'è una riduzione sia del numero di colposcopie che del numero di episodi. Nelle donne in cui la colposcopia è posticipata, aumenta la probabilità di regressione spontanea, quindi si registra anche una riduzione dei trattamenti (non necessari). Approvato all'unanimità.
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
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies		Approvato all'unanimità.
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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		Ci sono alcuni benefici e un qualche risparmio economico. Approvato all'unanimità.

Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Reduced ● Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know		Aumento della disparità di gestione fra regioni e programmi e quella fra donne in base all'età (diversa probabilità di progressione), anche se l'impatto sugli esiti importanti di salute è trascurabile. Potrebbe diminuire la disparità fra donne che partecipano ai programmi e donne che effettuano i test opportunistici, dove si è diffuso l'uso della tipizzazione. Il panel vota: 16 Probably reduced, 5 Varies.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ● Varies ○ Don't know		Donne: probabilmente la maggiore informazione è desiderata, e la mancanza di informazione può essere una possibile causa di fuga nel privato; può favorire la consapevolezza del rischio e la partecipazione ai follow up; per contro, l'invio a 3 anni nei casi hrHPV a più basso rischio e citologia negativa potrebbe creare problemi. Operatori: per i ginecologi l'informazione aggiuntiva sulla genotipizzazione è ritenuta utile e accettabile, e può influenzare la conduzione della colposcopia. In generale, si riconosce che sull'invio a 3 anni per le donne con hrHPV a più basso rischio e citologia negativa ci potrebbero essere perplessità da parte di alcuni operatori (ma non ostruzionismo).

		Policy makers: l'intervento è accettabile perchè ci sarà qualche risparmio dovuto alla riduzione del numero di colposcopie e di episodi, anche se accompagnato da un aumento di complessità e la necessità di lavorare sulla comunicazione (difficile comunicare il criterio su HPV 16/18). Approvato all'unanimità.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ● Varies ○ Don't know		Fattibile se fornito dal test primario, meno o molto meno se da fare in reflex. Il cambio di management comporta un impatto importante per la revisione dei software gestionali e di laboratorio, e un impatto sulla formazione del personale. Aumentano la complessità comunicativa e la necessità di counselling, per cui è necessaria una revisione del materiale informativo. Valutare se va applicato a tutte le donne o a gruppi di donne (secondi passaggi dopo round con test HPV negativo o eventualmente per età). Può essere facilitata da una differente nomenclatura dei tipi. Approvato all'unanimità.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know

	GIUDIZI						
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

Da valutare come multiple comparison con la raccomandazione dello scenario che prevede l'invio in colposcopia per tutte le donne con infezione HPV16/18 indipendentemente dall'esito della citologia.

Justification

Rispetto alla citologia: riduzione del numero di colposcopie (539 vs. 653); riduzione del numero di trattamenti non necessari (5,5 vs. 6,7) e riduzione degli esiti ostetrici (0,18 vs. 0,22).
 Rispetto allo scenario con invio immediato a colposcopia di donne con HPV16/18 o citologia positiva: minore numero di episodi di test HPV e poche colposcopie in più. Sulla base del confronto dei desirable effects e in considerazione della minore attesa delle donne per avere un risultato definitivo il panel ha valutato che il confronto diretto fra i due scenari favorisse quello con invio in colpo immediato di HPV16/18 OR cito-positiva

Subgroup considerations

Le considerazioni sulla genotipizzazione estesa valgono anche per donne che fanno screening opportunistico.

Implementation considerations

Da preferire scenario che prevede invio immediato in colposcopia di tutte le donne con citologia positiva e tutte le donne con infezione HPV16/18 (indipendentemente dall'esito della citologia).
 Dovranno essere utilizzati solo test HPV clinicamente validati come test primari di screening che forniscono la tipizzazione estesa.
 Necessità di citologia sensibile e di qualità.

Monitoring and evaluation

REFERENCES SUMMARY

Vedere REFERENCES SUMMARY della Domanda 4A.

APPENDICES

Appendix 1

Autore/i:

Domanda: La genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap (scenario invio 1 anno per 16-18/cito-neg) rispetto a la sola Citologia Pap per test di triage del test HPV

Setting:

Bibliografia:

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap (scenario invio 1 anno per 16-18/cito-neg)	la sola Citologia Pap	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Incidenza di Carcinoma invasivo nelle donne HPV positive/triage negative prima del richiamo

0						nessuno	Nessuno studio con adeguata potenza è stato identificato		-	CRITICO
---	--	--	--	--	--	---------	--	--	---	---------

Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/trriage- (follow up: medio 3 anni)

1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	molto serio ^b	nessuno	10/1014 (1.0%)	0/5000 (0.0%)	non stimabile	10 più per 1.000 (da 5 più a 18 più) ^c	⊕○○ ○ Molto bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------------	---------	----------------	---------------	---------------	--	-------------------------	---------

Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/trriage- (follow up: 24 mesi)

1 ²	studi osservazionali	serio ^d	non importante	serio ^e	molto serio ^b	nessuno	3/1031 (0.3%)	0/3100 (0.0%)	non stimabile	3 più per 1.000 (da 1 più a 8 più) ^c	⊕○○ ○ Molto bassa	
----------------	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	---------------	--	-------------------------	--

Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/trriage intermedio (follow up: 2 anni)

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap (scenario invio 1 anno per 16-18/cito-neg)	la sola Citologia Pap	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 ²	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	25/1350 (1.9%)	27/1910 (1.4%)	non stimabile	4 più per 1.000 (da 5 meno a 13 più) ^c	⊕○○○ ○ Molto bassa	IMPORTANTE

Numero colposcopie (follow up: 24 mesi)

1 ²	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	1590/3100 (51.3%)	2024/3100 (65.3%)	non stimabile	140 meno per 1.000 (da 164 meno a 116 meno)	⊕⊕○○ ○ Bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-------------------	-------------------	---------------	--	-----------------	---------

Trattamenti non necessari (follow up: 24 mesi; valutato con: Falsi positivi istologici (MODELLI))

1 ²	studi osservazionali	serio ^f	non importante	non importante	molto serio ^b	nessuno	6.7/1000 (0.7%)	4/1000 (0.4%)	non stimabile	3 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno) ^c	⊕○○○ ○ Molto bassa	CRITICO
----------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	-----------------	---------------	---------------	---	-----------------------	---------

Numero episodi (colposcopie o test HPV/citologia) necessari per concludere il follow up (follow up: medio 12 mesi)

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap (scenario invio 1 anno per 16-18/cito-neg)	la sola Citologia Pap	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	studi osservazionali	non importante	non importante	molto serio ^{g,h}	non importante	nessuno	955/1000 (95.5%)	1397/1000 (139.7%)	non stimabile	442 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno) ^c	⊕⊕○ ○ Bassa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

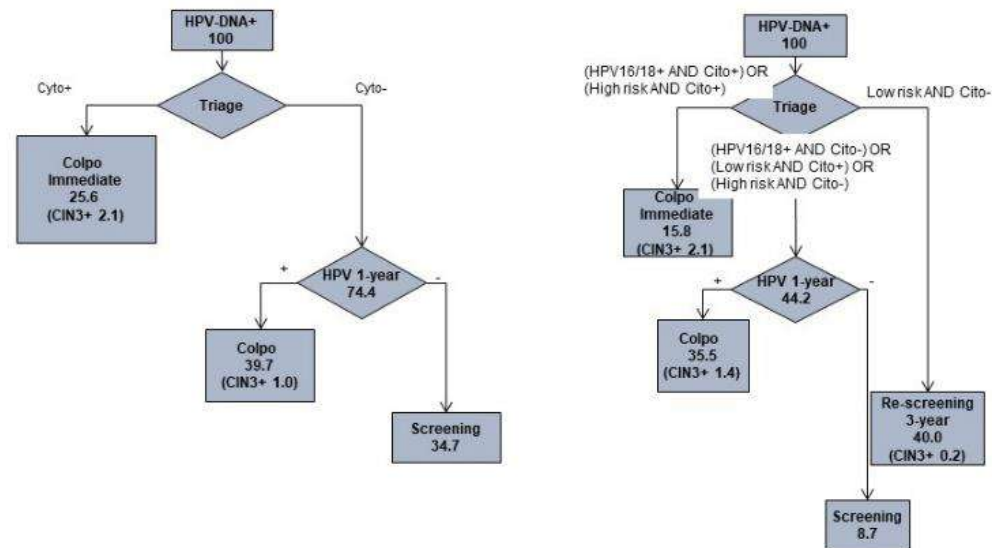
Spiegazioni

- a. tutte le donne sono state inviate in colposcopia immediata, ciò porta a sovrastimare il rischio di CIN3+ persistenti
- b. evento molto raro
- c. Calcolo automatico non funzionante
- d. Il follow up non è completo (durata solo 24 mesi) e sottostima il rischio totale cumulativo a 3/5 anni
- e. metà delle donne sono state inviate in colposcopia immediata, ciò porta a sovrastimare il rischio di CIN3+ persistenti
- f. Nello studio NTCC2 che fornisce i dati per il modello parte delle donne citologia negative sono inviate in colposcopia immediata
- g. non include esami a 36 mesi
- h. deriva da NTCC2 soltanto

References

- 1. Stoler, . . 2023.
- 2.. NTCC2 - dati non pubblicati.

Appendix 2



RACCOMANDAZIONE DI SINTESI DELLE DOMADE 4A E 4B

I due quesiti, 4A e 4B, sono stati discussi e votati nelle sedute plenarie dell'1 marzo e del 26 maggio 2023; nelle due tabelle di seguito riportate sono messi a confronto i risultati per i diversi parametri, sia in generale, che in dettaglio, per i “desirable” ed “undesirable effects”:

	Invio in colpo immediata Cito+ o HPV16/18	Invio in colpo immediata HPV16/18 Cito+ o HPV-rischio oncogeno intermedio Cito+
Problem	Yes	Yes
Desirable Effects	Moderate (vedi NOTA più avanti)	Moderate
Undesirable Effects	Small	Small
Certainty of evidence	Very low	Very low
Values	Probably no important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability
Balance of effects	Probably favors the intervention	Probably favors the intervention
Resources required	Moderate savings	Moderate savings
Certainty of evidence of required resources	No included studies	No included studies
Cost effectiveness	Probably favors the intervention	Probably favors the intervention
Equity	Probably reduced	Probably reduced
Acceptability	Varies	Varies
Feasibility	Varies	Varies

		Invio in colpo immediata Cito+ o HPV16/18		Invio in colpo immediata HPV16/18 Cito+ o HPV-rischio oncogeno intermedio Cito+	
		Quantificazione	Giudizio	Quantificazione	Giudizio
Undesirable effects	Rischio CIN3+ in donne mandate a 3 anni	A 5aa 1% A 24m 0,4%	Small	A 5aa 1% A 24m 0,4%	Small
Desirable effects	Riduzione colpo	114	Moderate	140	Moderate
	Riduzione episodi	649		442	
	Riduzione LEEP in FP	1,2		2,7	
	Riduzione esiti ostetrici neg	0,04		0,09	

Il panel ha valutato i “desirable effects” come “moderate” per entrambi i quesiti, anche se ci sono differenze sia per il numero di colposcopie che per il numero di episodi necessari per avere un risultato definitivo. In particolare, mentre la differenza del numero di colposcopie è modesta (114 vs. 140), la differenza del numero di episodi prima di avere un risultato definitivo è più marcata (649 vs. 442).

Sulla base di questo confronto e in considerazione della minore attesa delle donne per avere un risultato definitivo (ritenuto importante soprattutto per le donne a cui l’attesa crea ansia), il panel ha valutato che il confronto diretto fra i due scenari favorisce quello con invio immediato in colposcopia delle donne con infezione HPV16/18 OR citologia-positiva.

HPV-rischio oncogeno alto: 16, 18
HPV-rischio oncogeno intermedio: 31, 33, 35, 45, 52, 58
HPV-rischio oncogeno basso: 39, 51, 56, 59, 66, 68

RACCOMANDAZIONE di sintesi dei due quesiti:

Come test di triage del test HPV il GdL suggerisce di usare la genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia, inviando in colposcopia immediata tutte le donne con citologia positiva e tutte quelle HPV16/18 positive (indipendentemente dalla citologia), mentre le donne con HPV-rischio oncogeno intermedio e citologia negativa possono essere inviate a ripetere test HPV a 1 anno; infine le donne HPV-rischio oncogeno basso e citologia negativa possono essere invitate a ripetere il test HPV a 3 anni.

Questa raccomandazione è coerente con l'applicazione dello scenario 1, dunque senza triage nelle donne HPV positive al controllo ad un anno.

Considerazioni aggiuntive sulla suddivisione dei tipi HPV già predisposte dall'ERT e le motivazioni:

- sono stati inclusi indifferentemente studi con classificazioni leggermente differenti, sebbene la caratteristica fondamentale fosse una tripartizione: altissimo rischio 16 e 18 (eventualmente 45); rischio intermedio 45 (se non in altissimo), 31, 33, 52, 58 ed eventualmente 35; basso rischio gli altri tipi 39, 51, 56, 59, 66, 68 (ed eventualmente 35 se non incluso in gruppo intermedio);
- i modelli NTCC2 usano la classificazione con 31, 33, 35, 45, 52, 58 nel gruppo intermedio per motivi tecnici;
- la stratificazione del rischio data dalla genotipizzazione estesa è sufficientemente robusta da tollerare differenze sul singolo genotipo per tipi diversi da 16, 18, 31, 33, 45, che non possono essere classificati in basso rischio oncogeno.

I raggruppamenti sono in parte legati al raggruppamento predisposto dalle ditte nei kit commerciali.

La distribuzione e la frequenza dei tipi varia a seconda della composizione della popolazione. Il tipo 35 è poco frequente in Italia, ma in NTCC è risultato ad alto rischio; in NTCC2 non emerge perché è in gruppo con il tipo 58. I kit commerciali utilizzano raggruppamenti diversi, per cui i confronti possono risultare non agevoli, ma sarà necessario non legare i raggruppamenti ai kit. Sarà inoltre importante tenere distinti i tipi HPV compresi nel vaccino 9v, che non devono entrare nel gruppo a basso rischio.

L'handbook 18 della IARC, pubblicato nel dicembre 2022, propone una classificazione dei genotipi in 5 gruppi sulla base del loro potenziale oncogenico. Il gruppo con il rischio più alto include solo l'HPV 16, il secondo gruppo per potenziale oncogenico include 18 e 45, il terzo include 33, 58, 31, 52 e 35, il quarto gruppo include 59, 39, 68, 51 e 56, infine il quinto gruppo è caratterizzato dall'assenza di associazione con il cancro o da associazione debole e incerta dunque da considerarsi non oncogenici, include tutti gli altri genotipi, compreso il 66, precedentemente considerato ad alto rischio (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK601983/figure/F001.010/?report=objectonly>). Questa classificazione è coerente con quella utilizzata per la ricerca di letteratura alla base di questa raccomandazione.

DOMANDA 5

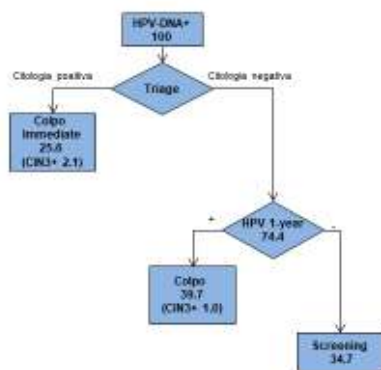
In donne con test HPV positivo, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione estesa in aggiunta alla doppia colorazione p16/ki67 vs la sola Citologia Pap come test di triage?

POPULATION:	Donne positive al test HPV di screening
INTERVENTION:	la genotipizzazione estesa in aggiunta alla p16/ki67
COMPARISON:	la sola Citologia Pap
MAIN OUTCOMES:	Incidenza di Carcinoma invasivo nelle donne HPV positive/triage negative prima del richiamo; Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/trriage-; Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/trriage-; Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/trriage intermedio; Numero colposcopie; Trattamenti non necessari; Numero episodi (colposcopie o test HPV/citologia) necessari per concludere il follow up;
SETTING:	Screening organizzato della cervice uterina, primo livello
PERSPECTIVE:	Programma di screening organizzato (SSN)
BACKGROUND:	Le donne con test HPV positivo per tipi oncogeni hanno un rischio del 4.5 per mille di avere o sviluppare lesioni preneoplastiche di alto grado (CIN2+). L'utilizzo della citologia come test di triage permette di stratificare il rischio; il protocollo in uso prevede l'invio immediato a colposcopia delle donne con ASCUS+, e la ripetizione a 12 mesi del test HPV per quelle con citologia negativa. Dopo tale intervallo, il test HPV risulta negativo in circa il 40% delle donne. In caso di persistenza dell'infezione, il protocollo prevede la colposcopia, indipendentemente dall'esito dell'esame citologico; il VPP è 8.4% (media italiana, survey HPV coorte 2019), per cui è importante migliorare il processo di stratificazione per individuare con maggior precisione le donne a rischio di avere o sviluppare una lesione CIN2+ e ridurre il numero di colposcopie. I tipi di HPV ad alto rischio (che sono 12, secondo la classificazione della IARC, a cui vengono talvolta aggiunti due tipi probabilmente/possibilmente oncogeni) hanno un rischio oncogeno molto diverso fra loro, in base al quale possono essere raggruppati in 3 gruppi, uno dei quali comprende tipi a rischio oncogeno molto basso. Può quindi essere ipotizzata una gestione diversificata in base al tipo di HPV presente. La proteina p16 è un regolatore del ciclo cellulare, funziona come inibitore CDK (cyclin-dependent kinase), e la sua espressione nell'epitelio squamoso è aumentata attraverso l'azione del gene E7 di HPV ad alto rischio (hrHPV). La proteina ki67 è un marcatore di proliferazione cellulare. La co-espressione di queste due proteine nella stessa cellula (mutualmente esclusive nella cellula normale) identifica le cellule in trasformazione oncogena per effetto dell'infezione HPV. In questo scenario si ipotizza che siano inviate in colposcopia immediatamente tutte le donne con p16/ki67 positiva; sono inviate ad un anno le donne con HPV-rischio oncogeno alto e intermedio e p16/ki67 negativa; mentre sono inviate a tre anni le donne con HPV-basso potenziale oncogeno e p16/ki67 negativa.
CONFLICT OF INTERESTS:	Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) ha valutato i conflitti di interesse (COI) dichiarati dai componenti del panel. Il Dott. Maccallini, la Dott.ssa Cocuzza e la Dott.ssa Martinelli hanno segnalato possibili conflitti di interesse. Il CTS li ha giudicati all'unanimità come potenzialmente rilevanti. Misura decisa:

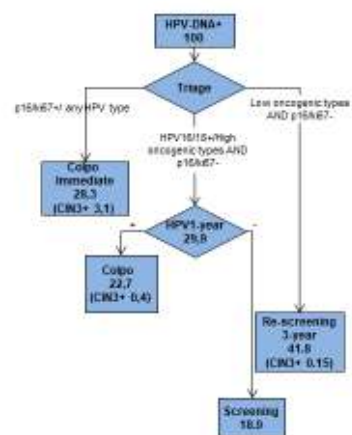
- disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della linea guida o sul sito SNLG dopo la pubblicazione;
- partecipazione piena alla fase di formulazione della raccomandazione.

VALUTAZIONE

Confronto



Intervento



Rischio a 24 mesi calcolato sulla base dei risultati dello studio NTCC2*

	16-18	31-33-35-45-52-58	Other hr
P16/ki67 positiva	Colpo (Risk 17,3%)	Colpo (Risk 6,7%)	Colpo (Risk 4,2%)
P16/ki67 negativa	1 year (Risk 1,2%)	1 anno (Risk 1,1%)	3aa (risk 0,5%)

*Giorgi Rossi et al JNCI 2021

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know		Approvato all'unanimità.
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies	See Appendix 1	Minor numero di colposcopie (144 ogni 1000 donne). Minor numero di episodi (588 ogni 1000 donne, quasi dimezzato rispetto alla citologia).

○ Don't know		Possibile diverso impatto sulle donne a round di screening HPV successivi rispetto a quello delle donne al primo episodio. Riduzione incidenza cancro e rischio CIN3+ a 3/5 anni. Non riportata la sensibilità per CIN2 e CIN3 per motivi di sintesi poichè è inclusa nel rischio CIN3+. Approvato all'unanimità.
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know		Con l'intervento il rischio per le donne che vanno a 3 anni non è 0 ma inferiore a 1% (forse un po' meno sulla base dei dati di NTCC2, che però ha un follow up inferiore).]. Il panel ha concordato che il rischio a 5 anni delle donne negative al DS (p16/ki67) e con genotipi a basso potenziale oncogeno dato dalla tipizzazione estesa è sicuramente inferiore a quello rilevato nell'articolo di Stoler 2023 che riguarda il valore predittivo negativo del triage combinato "citologia con tipizzazione parziale" e "DS con tipizzazione parziale", in quanto i dati riportati [su circa 30.000 donne totali, circa 1.000 delle quali con hrHPV a più basso rischio oncogeno e citologia negativa e fra cui sono state trovate 2 lesioni microinvasive ma nessun cancro invasivo] forniscono una evidenza indiretta. Non è stato modellizzato il numero di trattamenti e degli esiti riproduttivi. Approvato all'unanimità.

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies		Per molti outcome abbiamo solo dei modelli. Il rischio per p16neg e tipi a basso rischio non deriva da dati diretti. Il metodo GRADE abbassa di due livelli di certezza gli studi osservazionali. Approccio d'intervento: anche se assimilabile a diagnostico, gli studi osservazionali double test danno una certezza delle evidenze comparabile agli studi sperimentali per l'accuratezza del test. Risk of bias considerato serio solo per CIN2 ma non per CIN3, perchè meno regressivo (c'è risk of bias in quanto in tutti gli studi tutte le donne con cito-pos ma non tutte le donne con p16/ki67-pos hanno fatto la colposcopia). Approvato all'unanimità.
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability		Il GDL ritiene che il ritardo diagnostico di un eventuale cancro invasivo, gli esiti riproduttivi e i trattamenti evitati siano considerati outcome importanti da parte della maggioranza delle donne, ma che altri, come il numero di colposcopie e di controlli, siano considerati più di interesse del SSN che della donna in quanto meno <i>patient-centred</i>. Si ritiene che l'importanza di questi esiti sia probabilmente condivisibile dalla maggioranza delle donne, con possibili variazioni in base all'età e allo stato di fertilità (considerazioni già fatte con la rappresentante laica per linee-guida precedentemente approvate). Necessario lavorare sulla terminologia,

		soprattutto per far emergere la differenza che determina l'invio a 3 anni rispetto all'invio a 1 anno, e sulla comunicazione per migliorare il counselling. Approvato all'unanimità.
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
○ 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		Approvato all'unanimità.
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ● Don't know		I costi dell'analisi p16/ki67 sono più alti dei costi della citologia. Non ci sono studi specifici. Ci può essere un impatto sulla concorrenza. Riduzione delle colposcopie e del numero di episodi. Nelle donne in cui la colposcopia è posticipata, aumenta la probabilità di regressione spontanea, quindi si registra anche una riduzione dei trattamenti (non necessari). Costi entranti non trascurabili (che non c'erano nel PICO cito). Costi cessanti: non siamo in grado di dettagliarli, ma possiamo solo dare un range. Approvato all'unanimità.

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
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies		Un unico studio, non europeo. Approvato all'unanimità.
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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		Ci sono alcuni benefici e un qualche risparmio economico. I modelli che abbiamo fatto considerano una uguaglianza di efficacia dell'algoritmo complessivo di screening.

Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Reduced ● Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know		Aumento della disparità di gestione fra regioni e programmi e di quella fra donne in base all'età (diversa probabilità di progressione), anche se l'impatto sugli esiti importanti di salute è trascurabile. Potrebbe diminuire la disparità fra donne che partecipano ai programmi e donne che effettuano i test opportunistici, dove si è diffuso l'uso della tipizzazione. Il panel vota: 23 Probably reduced; 1 Probably no impact; 2 astenuti.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ● Varies ○ Don't know		Donne: probabilmente la maggiore informazione è desiderata, e la mancanza di informazione può essere una possibile causa di fuga nel privato; può favorire la consapevolezza del rischio e la partecipazione ai follow up; per contro, l'invio a 3 anni nei casi hrHPV a più basso rischio e citologia negativa potrebbe creare problemi. Operatori: per i ginecologi l'informazione aggiuntiva sulla genotipizzazione è ritenuta utile e accettabile, e può influenzare la conduzione della colposcopia. In generale, si riconosce che sull'invio a 3 anni per le donne con hrHPV a più basso rischio e citologia negativa ci potrebbero essere perplessità da parte di alcuni operatori (ma non ostruzionismo). Policy makers: l'intervento è accettabile perché ci sarà qualche risparmio dovuto alla riduzione

		del numero di colposcopie e di episodi, anche se accompagnato da un aumento di complessità e la necessità di lavorare sulla comunicazione. Questi aspetti, insieme ai maggiori costi dell'analisi p16/ki67 rispetto alla citologia, potrebbero influire sulla sua applicazione. Il test p16/ki67 è accettabile sia per le donne che per i professionisti. L'accettabilità da parte dell'ente fornitore del servizio dipende dai costi. Approvato all'unanimità.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ● Varies ○ Don't know		Tipizzazione estesa fattibile se disponibile sul test primario, meno o molto meno se da fare in reflex. Il cambio di management comporta un impatto importante per la revisione dei software gestionali e di laboratorio, e un impatto sulla formazione del personale. Aumentano la complessità comunicativa e la necessità di counselling, per cui è necessaria una revisione della comunicazione e del materiale informativo. Valutare se da applicare a tutte le donne o a gruppi di donne (es., secondi passaggi dopo test hrHPV negativo o eventualmente per età). La fattibilità potrebbe essere facilitata da una differente nomenclatura dei tipi. Necessità di formazione. L'approvvigionamento dei reagenti per l'analisi p16/ki67 potrà avere costi diversi in base alla numerosità dei test previsti (fabbisogno annuo e durata del contratto) e alla disponibilità in commercio (esclusività o concorrenza).

		Approvato all'unanimità.
--	--	--------------------------

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
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

	GIUDIZI						
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

In donne positive all'HPV, il panel suggerisce di usare la genotipizzazione estesa in aggiunta alla p16/ki67 vs la sola Citologia Pap come test di triage

Justification

La genotipizzazione estesa, combinata con l'analisi p16/ki67, permette una stratificazione del rischio in tre livelli in cui il gruppo a rischio più alto ha un valore predittivo sufficiente per essere inviato immediatamente in colposcopia, le donne nel gruppo intermedio hanno un rischio che rientra nel range dell'invio ad 1 anno, e un gruppo a basso rischio (p16/ki67 negative e con infezione da genotipi hrHPV a basso potenziale oncogeno) con un rischio sufficientemente basso da essere inviate a 3 anni.

Ciò permette una consistente riduzione delle colposcopie.

Subgroup considerations

Questa strategia potrebbe essere meglio applicata a donne con precedente test hrHPV-negativo.

Donne immunodepresse non dovrebbero seguire questo protocollo.

Implementation considerations

Considerazioni aggiuntive sulla suddivisione dei tipi HPV già predisposte dall'ERT e le motivazioni:

- sono stati inclusi indifferentemente studi con classificazioni leggermente differenti, sebbene la caratteristica fondamentale fosse una tripartizione: altissimo rischio 16 e 18 (eventualmente 45); rischio intermedio 45 (se non in altissimo), 31, 33, 52, 58 ed eventualmente 35; basso rischio gli altri tipi 39, 51, 56, 59, 66, 68 (ed eventualmente 35 se non incluso in gruppo intermedio);

- i modelli NTCC2 usano la classificazione con 31, 33, 35, 45, 52, 58 nel gruppo intermedio per motivi tecnici;
- la stratificazione del rischio data dalla genotipizzazione estesa è sufficientemente robusta da tollerare differenze sul singolo genotipo per tipi diversi da 16, 18, 31, 33, 45, che non possono essere classificati in basso rischio oncogeno.

I raggruppamenti sono in parte legati al raggruppamento predisposto dalle ditte nei kit commerciali.

La distribuzione e la frequenza dei tipi varia a seconda della composizione della popolazione. Il tipo 35 è poco frequente in Italia, ma in NTCC è risultato ad alto rischio; in NTCC2 non emerge perché è in gruppo con il tipo 58. I kit commerciali utilizzano raggruppamenti diversi, per cui i confronti possono risultare non agevoli, ma sarà necessario non legare i raggruppamenti ai kit. Sarà inoltre importante tenere distinti i tipi HPV compresi nel vaccino 9v, che non devono entrare nel gruppo a basso rischio.

L'handbook 18 della IARC, pubblicato nel dicembre 2022, propone una classificazione dei genotipi in 5 gruppi sulla base del loro potenziale oncogenico. Il gruppo con il rischio più alto include solo l'HPV 16, il secondo gruppo per potenziale oncogenico include 18 e 45, il terzo include 33, 58, 31, 52 e 35, il quarto gruppo include 59, 39, 68, 51 e 56, infine il quinto gruppo è caratterizzato dall'assenza di associazione con il cancro o da associazione debole e incerta dunque da considerarsi non oncogenici, include tutti gli altri genotipi, compreso il 66, precedentemente considerato ad alto rischio (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK601983/figure/F001.010/?report=objectonly>). Questa classificazione è coerente con quella utilizzata per la ricerca di letteratura alla base di questa raccomandazione.

Triage a 12 mesi: valgono le stesse considerazioni viste nella domanda analoga per l'intervento "genotipizzazione estesa in aggiunta alla citologia", sebbene si applichi a un numero di donne minore, in quanto le donne inviate a 1 anno e positive all'HPV sono circa il 15% (anziché il 40% del triage con solo citologia).

- è plausibile che gli effetti indesiderabili siano potenzialmente inferiori se applicata solo a donne in round successivi al primo
- in caso di implementazione è necessaria un'informazione accurata e semplice alle donne, in particolare sul significato clinico dei diversi tipi di HPV (quasi una nuova nomenclatura)
- donne che escono dall'età di screening come "HPV+ inviate a tre anni" devono essere comunque richiamate.

Monitoring and evaluation

Devono essere rivisti gli indicatori di triage, di invio in colposcopia, di adesione nei tre livelli di rischio, di partecipazione dopo invio a tre anni. L'introduzione della genotipizzazione estesa può permettere un aggiornamento continuo dei rischi associati ai singoli tipi.

Research priorities

Il rischio a lungo termine (3/5 anni) nelle donne con hrHPV a basso rischio oncogeno e p16/ki67 negativa deve essere stimato con maggior precisione continuando a seguire le coorti di NTCC2 e degli altri studi pilota italiani e internazionali.

Devono essere indagati eventuali gruppi di donne con rischi differenti (età, genotipi specifici e altri biomarcatori), soprattutto per identificare eventuali modificatori della stratificazione del rischio che possano aumentare l'efficienza e la sicurezza dell'algoritmo.

REFERENCES SUMMARY

- Vedere REFERENCES SUMMARY della Domanda 4A.
- Wright TC, Stoler MH, Ranger-Moore J, et al. Clinical validation of p16-ki67 dual/stained cytology triage of HPV-positive women: results from the IMPACT trial. IJC 2022;150:461-471.

ADDENDUM: a marzo 2024 è stato pubblicato l'articolo sotto-riportato che contiene raccomandazioni per gli USA secondo cui è previsto l'invio immediato

in colposcopia per tutte le donne con risultato positivo alla doppia colorazione p16/ki67 e per tutte le donne con infezione da HPV16/18:

- Clarke MA, Wentzensen N, Perkins RB, Garcia F, Arrindell D, Chelmov D, et al. Recommendations for use of p16/ki67 dual stain for management of individuals testing positive for Human Papillomavirus. J Low Gen Tract Dis 2024;28:124-130, doi: 10.1097/LGT.0000000000000802.

APPENDICES

Appendix 1

Autore/i:

Domanda: La genotipizzazione estesa in aggiunta alla p16/ki67 rispetto a la sola Citologia Pap per test di triage del test HPV

Setting:

Bibliografia: Wright TC, Stoler MH, Ranger-Moore J, et al. Clinical validation of p16-ki67 dual/stained cytology triage of HPV-positive women: results from the IMPACT trial. IJC 2022;150:461-471.

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la genotipizzazione estesa in aggiunta alla p16/ki67	la sola Citologia Pap	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Incidenza di Carcinoma invasivo nelle donne HPV positive/triage negative prima del richiamo												
							Nessuno studio con adeguata potenza è stato identificato			-	CRITICO	
Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/triage- (follow up: medio 3 anni)												
									non stimabile	-- per 1.000 (da -- a --) ^a	-	CRITICO
Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/triage- (follow up: 24 mesi)												
1 ¹	studi osservazionali	serio ^b	non importante	serio ^c	molto serio ^d	nessuno	0.5/100 (0.5%)	0/0	non stimabile	5 più per 1.000 (da 2 più a 11 più) ^a	⊕○○○ ○ Molto bassa	CRITICO

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la genotipizzazione estesa in aggiunta alla p16/ki67	la sola Citologia Pap	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Nuovo esito Rischio CIN3+ 3/5 anni in HPV+/trriage intermedio (follow up: 2 anni)

									non stimabile	-- per 1.000 (da -- a --) ^a	-	IMPORTANTE
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	------------

Numero colposcopie (follow up: 24 mesi)

1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	510/1000 (51.0%)	653/1000 (65.3%)	non stimabile	144 meno per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕○ ○ Bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	---------------	--	-------------------	---------

Trattamenti non necessari (follow up: 24 mesi; valutato con: Falsi positivi istologici (MODELLI))

1 ¹	studi osservazionali	serio ^e	non importante ^e	non importante	molto serio ^d	nessuno	5/1000 (0.5%)	6.7/1000 (0.7%)	non stimabile	2 meno per 1.000 (da -- a --) ^a	⊕○○ ○ Molto bassa	CRITICO
----------------	----------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	--------------------------	---------	---------------	-----------------	---------------	---	-------------------------	---------

Numero episodi (colposcopie o test HPV/citologia) necessari per concludere il follow up (follow up: medio 12 mesi)

1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	molto serio ^{f,g}	non importante	nessuno	809/1000 (80.9%)	1397/1000 (139.7%)	non stimabile	0 meno per 1.000 (da -- a --) ^a	⊕⊕○ ○ Bassa	IMPORTANTE
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------------------	----------------	---------	------------------	--------------------	---------------	---	-------------------	------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

- a. Calcolo automatico non funzionante
- b. Il follow up non è completo (durata solo 24 mesi) e sottostima il rischio totale cumulativo a 3/5 anni
- c. metà delle donne sono state inviate in colposcopia immediata, ciò porta a sovrastimare il rischio di CIN3+ persistenti
- d. evento molto raro
- e. Nello studio NTCC2 che fornisce i dati per il modello parte delle donne citologia negativa sono inviate in colposcopia immediata
- f. non include esami a 36 mesi
- g. deriva da NTCC2 soltanto

References

- 1.. NTCC2 - dati non pubblicati.

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

Biomarcatori nello screening cervicale con test HPV

*Allegato 3 – DICHIARAZIONE DEL PRODUTTORE E CONFLITTI DI
INTERESSE*

La sottoscritta Dott.ssa Annarosa Del Mistro, in qualità di produttore autorizzato della “Linea guida condivisa per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina”

dichiara che

- tutti i partecipanti del Comitato Tecnico Scientifico, del Panel, dell' Evidence Review Team, i Revisori Esterni, il Chair, il Co-Chair metodologico e il Co-Chair di argomento hanno compilato il documento sul conflitto di interesse: solo il Dott. Paolo Giorgi Rossi ha dichiarato alcuni punti di conflitto di interesse (non finanziari)
- solo sei partecipanti del Panel (Dott.ssa Maria Benevolo, Dott.ssa Simonetta Bisanzi, Dott.ssa Clementina Cocuzza, Dott.ssa Laura De Marco, Dott. Vincenzo Maccallini, Dott.ssa Marianna Martinelli) hanno dichiarato alcuni punti di conflitto di interesse

I documenti di tutti i partecipanti sono conservati nell'archivio della società proponente GISCI.

Si allegano i documenti completi di: Dott. P Giorgi Rossi, Dott.ssa M Benevolo, Dott.ssa S Bisanzi, Dott.ssa C Cocuzza, Dott.ssa L De Marco, Dott. V Maccallini, Dott.ssa M Martinelli.

Padova, 15/05/2024





Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Io, sottoscritto, Dott. Tiziano Maggino, Presidente e Legale Rappresentante del GISCI, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- Di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- Di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dott. Tiziano Maggino
Presidente GISCI

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cnecc-snlgi@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

1

Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

2

Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

Il presente modulo deve essere debitamente compilato, stampato, firmato, digitalizzato e inviato al seguente indirizzo e-mail: cnec-snlq@iss.it

Nome e Cognome: MARIA BENEVOLO

Codice Fiscale: BNVMRA63L41H501L

Titolo di studio: LAUREA SCIENZE BIOLOGICHE

Ente/organizzazione di appartenenza: ISTITUTO NAZIONALE TUMORI REGINA ELENA,
ROMA

E-mail: MARIA.BENEVOLO@IFO.GOV.IT

Argomento/titolo della Linea Guida: "Biomarcatori nello screening cervicale con HPV test"

Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.
Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

MEMBRO DEL PANEL DI ESPERTI IN QUALITA' DI BIOLOGO ESPERTO NEL SETTORE

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

1a ImpiegoSi ☐No **X**

<i>Se "Si" compilare la seguente tabella</i>		
Interesse Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.		
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.		
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro		
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo		
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.		

1b Consulenza	Si ☐	No X
<i>Se "Si" compilare la seguente tabella</i>		
Interesse Specificare la consulenza		
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.		

Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

2a *Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti*

Si ☒

No ☐

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse

Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

SUPPORTO FINANZIARIO E NON FINANZIARIO PER LO STUDIO NTCC2.

SUPPORTO FINANZIARIO E NON FINANZIARIO PER LO STUDIO "Valutazione del test AnyplexTM II HPV28 100 rxns cod. HP7S00X nella determinazione dell'infezione da HPV in campioni tissutali di carcinomi orofaringei fissati in formalina e inclusi in paraffina, e utilità clinica del test nell'individuazione della frazione HPV – associata"

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse

Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.

HOLOGIC SRL (supporto non finanziario)

ROCHE DIAGNOSTICS (supporto non finanziario)

BECTON & DICKINSON (supporto finanziario e non finanziario)

SEEGENE SRL (supporto finanziario e non finanziario)

Soggetto cui si riferisce l'interesse

Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

UNITA' DI RICERCA PROGETTO NTCC2

ISITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse

Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale.

Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

Becton & Dickinson: 27.000 euro

Seegene Srl: 10.000 euro

Periodo di riferimento dell'interesse

Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

HOLOGIC SRL attuale

ROCHE DIAGNOSTICS attuale

BECTON & DICKINSON attuale

SEEGENE SRL non attuale

2b *Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.) Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida*

Si ☐

No ☒

<i>Se "Sì" compilare la seguente tabella</i>
Interesse Specificare borse di studio o altre forme, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a	Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli	Sì ☐	No X
<i>Se "Sì" compilare la seguente tabella</i>			
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc			

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3b	Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.	Sì ☐	No ☒
Se "Sì" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare interessi			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			

Soggetto cui si riferisce l'interesse

Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse

Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale.
Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

Periodo di riferimento dell'interesse

Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE			
<i>Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?</i>			
4a	Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)	Si ☐	No ☒
Se "Si" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo			
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.			
4b	Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo	Si ☐	No ☐

<i>Se "Si" compilare la seguente tabella</i>
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No **X**
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No **X**

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☐ No **X**
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Si ☐ No **X**
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No **X**
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si ☐ No **X**

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	In qualità di Principal Investigator del Progetto "HPV as primary screening test in cervical cancer prevention: from DNA to RNA? A randomised controlled trial nested in a double testing study with long term follow up" (NTCC2, RF-2009-1536040) ha ottenuto da Hologic Srl reagenti a prezzo ridotto o gratis, e strumenti in comodato d'uso gratuito per la durata del progetto.
N. 5b	In qualità di Principal Investigator del Progetto "HPV as primary screening test in cervical cancer prevention: from DNA to RNA? A randomised controlled trial nested in a double testing study with long term follow up" (NTCC2, RF-2009-1536040) ha ottenuto da Roche Diagnostics reagenti a prezzo ridotto per la durata del progetto.
N. 6a	In qualità di Principal Investigator del Progetto "HPV as primary screening test in cervical cancer prevention: from DNA to RNA? A randomised controlled trial nested in a double testing study with long term follow up" (NTCC2, RF-2009-1536040) ha fatto stipulare un accordo tra gli Istituti Fisioterapici Ospitalieri e Becton & Dickinson per ottenere reagenti, strumenti in comodato d'uso gratuito e supporto finanziario di 27.000 euro per attività connesse al progetto.
N. 6b	In qualità di responsabile scientifico dello studio "Valutazione del test Anyplex™ II HPV28 100 rxns cod. HP7S00X nella determinazione dell'infezione da HPV in campioni tissutali di carcinomi orofaringei fissati in formalina e inclusi in paraffina, e utilità clinica del test nell'individuazione della frazione HPV - associata" ha ricevuto supporto finanziario (10.000 euro) e non finanziario (reagenti) per svolgere le attività connesse allo studio.

N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 19/01/2022

Firma _____



DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.
Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: (gg/mm/aa): 19/01/2022

Firma _____



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: (gg/mm/aa): 19/01/2022

Firma _____



Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cnec-snlg@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

1

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

2

² Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dall partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

Nome e Cognome: SIMONETTA BISANZI

Codice Fiscale: BSNSNT72B48D612F

Titolo di studio: LAUREA IN SCIENZE BIOLOGICHE, SPECIALIZZAZIONE IN BIOCHIMICA CLINICA

Ente/organizzazione di appartenenza: ISPRO - ISTITUTO PER LO STUDIO, LA RETE E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA

E-mail: s.bisanzi@ispro.toscana.it

Argomento/titolo della Linea Guida: "Biomarcatori nello screening cervicale con HPV test"

Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.
Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

MEMBRO DEL PANEL DI ESPERTI IN QUALITÀ DI BIOLOGO

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

1a Impiego

Sì ☐ No X ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella		
---------------------------------------	--	--

Interesse Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b	Consulenza	Si ☐	No X ☒
<i>Se "Si" compilare la seguente tabella</i>			
Interesse Specificare la consulenza			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

2. SUPPORTO ALLA RICERCA			
<i>Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?</i>			
2a	Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti	Si ☐	No X ☒
Se "Si" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo			
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.			

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.) Si ☐ No X ☒
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare borse di studio o altre forme, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3. INVESTIMENTI			
<i>Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?</i> <i>Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.</i>			
3a	<i>Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli</i>	Sì ☐	No X ☒
<i>Se "Sì" compilare la seguente tabella</i>			
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc			

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3b	<i>Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.</i>	Si ☐	No X ☒
<i>Se "Si" compilare la seguente tabella</i>			
Interesse Specificare interessi			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE			
<i>Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?</i>			
4a	Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)	Si ☐	No X ☐
Se "Si" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo			
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.			

4b	Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo	Si ☐	No X ☐

<i>Se “Si’ compilare la seguente tabella</i>
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all’interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l’attività relativa all’interesse.
Soggetto cui si riferisce l’interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all’unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell’interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l’importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell’interesse Indicare: “Attuale/Non attuale”. Se “Non attuale”, indicare l’anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No X ☒
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No X ☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☐ No X ☒
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Si ☐ No X ☒
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No X ☒
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si X ☒ No ☐

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	Come collaboratore nel progetto NTCC2 "HPV as primary screening test in cervical cancer prevention: from DNA to mRNA? A randomised controlled trial nested in a double testing study with long term follow up", è stata coinvolta in

	contatti con Becton&Dickinson per l'installazione di uno strumento in comodato d'uso gratuito per le attività connesse al progetto (genotipizzazione HPV sui campioni NTCC2 conservati in biobanca) e nella relativa convenzione con IFO.
--	---

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 24/1/2022

Firma



DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.
Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: (gg/mm/aa): 24/1/22

Firma



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: (gg/mm/aa): 24/1/22

Firma

Sironeel H. pss

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *'Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG'*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cnecc-snlgl@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio,

1

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

2

² Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

Nome e Cognome: Clementina Elvezia Cocuzza

Codice Fiscale: CCZCMN63P66C351P

Titolo di studio: Laurea in Medicina e Chirurgia, Dottorato di Ricerca in Scienze Microbiologiche

Ente/organizzazione di appartenenza: Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca

E-mail: clementina.cocuzza@unimib.it

Argomento/titolo della Linea Guida: "Biomarcatori nello screening cervicale con HPV test"

Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.
Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di microbiologo clinico e di diagnostica di laboratorio

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

1a Impiego

Sì ☒

No ☐

Se "Sì" compilare la seguente tabella	
Interesse Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	
Attività di ricerca e validazione clinica di sistemi diagnostici	

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
BD per la presentazione dei risultati dello studio clinico Extended VALHUDES ai congressi EUROGIN e GISCI. Hiantis Srl attività per lo sviluppo e validazione clinica di HPV OncoPredict nell'ambito di un progetto Europeo SME Instrument Phase 2 Horizon 2020 Grant Agreement 806551
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Io stessa co-fondatore della start-up Hiantis Srl insieme al coniuge Paolo Romano
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Importo ricevuto da BD per la presentazione dei risultati dello studio clinico Extended VALHUDES ai congressi in di € 1700 Le attività svolte per lo sviluppo e validazione clinica di HPV OncoPredict nell'ambito di un progetto Europeo SME Instrument Phase 2 Horizon 2020 Grant Agreement 806551 sono state svolte in qualità di partner e non vi è stato pertanto alcun pagamento monetario.
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
Il progetto Europeo SME Instrument Phase 2 Horizon 2020 HPV OncoPredict Grant Agreement 806551 avrà fine ad Aprile 2022 (https://cordis.europa.eu/project/id/806551)

1b	Consulenza	Si ☐	No ☒
Se "Si" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare la consulenza			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			

Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

2a *Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti*

Si ☒

No ☐

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse

Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

BD e Copan Italia hanno sponsorizzato il coordinamento dello studio clinico Extended VALHUDES, in collaborazione con lo IEO di Milano ed il Consultorio di Colposcopia ASSL di Sassari, tramite accordo di ricerca con l'Università di Milano-Bicocca.

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse

Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.

Collaborazioni di ricerca con Copan Italia, Seegene / Arrows diagnostics, Hiantis Srl e Novosanis che hanno supportato la ricerca tramite la donazione di Kit diagnostici o dispositivi di prelievo

Soggetto cui si riferisce l'interesse

Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse

Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale.

Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

Coordinamento e svolgimento dello studio clinico multicentrico Extended VALHUDES tramite accordo di ricerca con il Dipartimento di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano-Bicocca per un valore di circa € 186.000,00

Periodo di riferimento dell'interesse

Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Studio clinico concluso ed in fase di completamento delle attività di elaborazione dati con cessazione prevista entro Giugno 2022

2b *Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.) Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica*

Si ☒

No ☐

della presente Linea Guida

Se "Si" compilare la seguente tabella	
Interesse Specificare borse di studio o altre forme, ecc	
L'accordo di ricerca per lo studio Extended VALHUDES ha previsto l'attivazione di 3 assegni di ricerca da parte dell'Università di Milano-Bicocca per attività in collaborazione con lo IEO e con il centro Colposcopia di Sassari.	
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	
BD e Copan Italia	
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	
Assegni di ricerca conferiti a soggetti terzi senza alcun conflitto di interesse con me stessa	
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	
3 Assegni di ricerca annuali con importi da € 30.000 a € 12.000 annui	
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.	
Attuali con cessazione entro Settembre 2022	

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a	Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli	Si ☒	No ☐
----	---	--	-----------------------------

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Socio fondatore di Hiantis Srl con partecipazione del 20% alla società
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Hiantis Srl
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Me medesima e Paolo Romano, coniuge e socio di Hiantis Srl
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Hiantis Srl attualmente svolge unicamente attività di ricerca e sviluppo dell'ambito del progetto Europeo HPV OncoPredict e non è pertanto previsto alcun pagamento o interesse monetario
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
Attuale

3b	Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.	Si ☐	No ☒
Se "Si" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare interessi			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			

Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)

Si ☒

No ☐

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse

Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc

Brevetto Europeo EP2150629 dal Titolo "Identification and Quantification of oncogenic HPV nucleic acids by means of real-time PCR assays"

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse

Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.

Brevetto Europeo EP2150629 depositato dall'Università di Milano – Bicocca e successivamente ceduto a Hiantis Srl

Soggetto cui si riferisce l'interesse

Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

Co-fondatori di Hiantis Srl, proprietaria del brevetto in oggetto: me medesimo ed il mio coniuge Paolo Romano

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse

Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale.

Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

Non applicabile / nessun valore monetario dell'interesse

Periodo di riferimento dell'interesse

Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

ATTUALE

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo

Si ☐

No ☒

<i>Se "Si" compilare la seguente tabella</i>
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☒ No ☐

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☒ No ☐
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Si ☐ No ☒
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si ☐ No ☒

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	La stessa ha svolto attività di ricerca, sviluppo e validazione clinica di nuovi dispositivi diagnostici per lo screening per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina e triage delle donne HPV-positive per conto di Hiantis Srl nell'ambito del progetto Europeo SME Instrument Phase 2 Horizon 2020 Grant Agreement 806551.
N. 6a	L'esito delle attività svolte potrebbero potenzialmente influenzare le attività ed i IVD diagnostici sviluppati per conto di Hiantis Srl nell'ambito del progetto Europeo SME Instrument Phase 2 Horizon 2020 Grant Agreement 806551.
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 24.01.2022

Firma _____



DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: (gg/mm/aa): 24.01.2022

Firma _____



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: (gg/mm/aa):

Firma _____



Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *'Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG'*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cnec-snlg@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

1

Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

2

Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

Nome e Cognome: Laura De Marco

Codice Fiscale: DMRLRA66S55L219F

Titolo di studio: Laurea in Scienze Biologiche

Ente/organizzazione di appartenenza: Centro Unico Screening Cervico Vaginale - Torino
e SC Epidemiologia dei Tumori CRPT U - Torino

E-mail: laura.demarco@cpo.it

Argomento/titolo della Linea Guida: "Biomarcatori nello screening cervicale con HPV test"

Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale /ecc.
Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro del panel di esperti in qualità di Biologo

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

1a Impiego

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella		

Interesse Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico / dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b	Consulenza	Si ☐	No ☒
<i>Se "Si" compilare la seguente tabella</i>			
Interesse Specificare la consulenza			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

2. SUPPORTO ALLA RICERCA			
<i>Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?</i>			
2a	Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti	Si ☐	No ☒
Se "Si" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo			
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.			

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.) Si ☒ No ☐
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare borse di studio o altre forme, ecc
Attrezzatura: Piattaforma (BD Viper LT system) per la genotipizzazione di HPV alto rischio
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Becton Dickinson
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Centro Unico Screening Cervico Vaginale - Torino
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Strumento fornito in comodato d'uso gratuito
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
Non attuale (6/12/2021)

3. INVESTIMENTI		
Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida? <i>Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.</i>		
3a	Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli	Si ☐ No X
Se "Si" compilare la seguente tabella		
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc		

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3b	Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.	Sì ☐	No ☒
Se "Sì" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare interessi			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			

Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE			
<i>Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?</i>			
4a	Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)	Si ☐	No ☒
Se "Si" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo			
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.			

4b	Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo	Si ☐	No ☒

<i>Se “Si’ compilare la seguente tabella</i>
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all’interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l’attività relativa all’interesse.
Soggetto cui si riferisce l’interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all’unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell’interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l’importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell’interesse Indicare: “Attuale/Non attuale”. Se “Non attuale”, indicare l’anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☐ No ☒
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? **(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*** Si ☐ No ☒
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si ☐ No ☒

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

--	--

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 18/01/2022

Firma _____



DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.
Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: (gg/mm/aa): 18/01/2022

Firma _____



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: (gg/mm/aa): 18/01/2022

Firma _____



Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *'Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG'*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cnecc-snlg@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

1

Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

2

Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

Nome e Cognome: Paolo Giorgi Rossi

Codice Fiscale: grgpla71b11h501b

Titolo di studio: biologo

Ente/organizzazione di appartenenza: ausl – irccs di Reggio Emilia

E-mail: paolo.giorgirossi@ausl.re.it

Argomento/titolo della Linea Guida: "Biomarcatori nello screening cervicale con HPV test"

Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.
Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Co-chair

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

1a Impiego

Sì ☐

NoX ☐

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse
Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b	Consulenza	Si ☐	No X ☒
Se "Si" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare la consulenza			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

2. SUPPORTO ALLA RICERCA			
<i>Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?</i>			
2a	Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti	Si ☐	NoX ☐
Se "Si" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti			
Precedentemente agli ultimi 12 mesi, (negli ultimi 5 anni però) in qualità di PI ed ex-PI di uno studio finanziato dal Ministero della Salute ho condotto trattative per ottenere reagenti a prezzo ridotto o gratis con Hologic, Roche e Becton Dickinson.			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Roche Hologic Becton Dickinson			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			
Diversi enti del SSN destinatari dei reagenti			
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo			
Non applicabile			
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.			
Dal 2011 al 2019.			

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.) Si ☐ No X ☒

Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida

Se "Si" compilare la seguente tabella
Interesse Specificare borse di studio o altre forme, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3. INVESTIMENTI Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida? <i>Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.</i>		
3a	Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli	Sì ☐ No X ☒
Se "Si" compilare la seguente tabella		

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3b	Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.	Sì ☐	No X ☒
Se "Sì" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare interessi			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			

Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE			
<i>Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?</i>			
4a	Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)	Si ☐	No X ☐
Se "Si" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo			
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.			

4b	Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo	Si ☐	No X ☐

<i>Se "Si" compilare la seguente tabella</i>
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☒ No ☐
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☐ No ☐
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? **(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*** Si ☐ No ☒
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si ☐ No ☒

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	Ho partecipato alla stesura del Handbook 18 della IARC sullo screening del cervicocarcinoma
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

--	--

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 1/4/22

Firma

Paolo Giorgi Rossi

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data (gg/mm/aa): 1/4/22

Firma

Paolo Giorgi Rossi

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data (gg/mm/aa): 1/4/22

Firma

Paolo Giorgi Rossi

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *'Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG'*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cnec-snlg@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

1

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare

2

² Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dall'partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

Nome e Cognome: **Vincenzo Maccallini**

Codice Fiscale: MCCVCN54P22A1000

Titolo di studio: Laurea in Medicina e Chirurgia, Specialista in Anatomia ed Istologia Patologica.

Ente/organizzazione di appartenenza: ASL 1 Abruzzo fino al 31/03/2019. Attualmente pensionato.

E-mail: vincenzo.maccallini@gmail.com

Argomento/titolo della Linea Guida: "Biomarcatori nello screening cervicale con HPV test"

Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale /ecc.
Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

1a Impiego

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse

Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b	Consulenza	Si ☐	No ☒
<i>Se "Si" compilare la seguente tabella</i>			
Interesse Specificare la consulenza			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

2. SUPPORTO ALLA RICERCA			
<i>Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?</i>			
2a	Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti	Si ☐	No ☒
Se "Si" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo			
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.			

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.) Si ☐ No ☒
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare borse di studio o altre forme, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3. INVESTIMENTI			
Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida? <i>Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.</i>			
3a	Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli	Sì ☐	No ☒
<i>Se "Sì" compilare la seguente tabella</i>			
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc			

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3b	Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.	Si ☒	No ☐
Se "Si" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare interessi			
Interessi commerciali che derivano dal possesso di titolo di proprietà in una società a responsabilità limitata e dalla carica di amministratore unico.			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Hepika s.r.l.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			
Me medesimo.			

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Negli ultimi 12 mesi non ha percepito compensi. Contabilità annuale.
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
Attuale.

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE			
<i>Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?</i>			
4a	Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)	Si ☒	No ☐
Se "Si" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc			
Titolare del 72,222% di proprietà intellettuale con brevetto nazionale e internazionale: "Method for detecting carcinogenesis in the uterine cervix". Socio con diritto di proprietà di quote nominali del valore di € 1.600,00 (8%) della società che ha avuto la licenza di sfruttamento il brevetto.			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Hepika s.r.l.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			
Me medesimo.			
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo			
Negli ultimi 12 mesi non ha percepito compensi. Contabilità annuale.			
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.			
Attuale.			

4b	Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo	Si ☒	No ☐

<i>Se "Si" compilare la seguente tabella</i>
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Titolare del 72,222% di proprietà intellettuale con brevetto nazionale e internazionale: "Method for detecting carcinogenesis in the uterine cervix".
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Hepika s.r.l.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Me medesimo.
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Diritti di autore pari al 10% del fatturato annuale. Negli ultimi 12 mesi non ha percepito compensi.
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
Attuale.

Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☒ No ☐
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? **(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*** Si ☐ No ☒
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si ☐ No ☒

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	L'esito dell'attività potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi dei miei familiari (mogli e due figli) con i quali ho interessi comuni personali e commerciali in quanto soci di Hepika s.r.l.
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 17/01/2022

Firma Vincento Maccah

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede. Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data (gg/mm/aa): 17/01/2022

Firma Vincento Maccah

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data (gg/mm/aa): 17/01/2022

Firma Vincento Maccah

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cnec-snlg@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

1

Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

2

Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dall'partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

Nome e Cognome: **MARIANNA MARTINELLI**

Codice Fiscale: **MRTTNN85D63A246G**

Titolo di studio: **DOCTORE MAGISTRALE IN BIOLOGIA APPLICATA ALLA RICERCA BIOLOGICA**

Ente/organizzazione di appartenenza: **DOCTORE A RICERCA IN SANITÀ PUBBLICA (APD) UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO - BICOCCA**

E-mail: **MARIANNA.MARTINELLI@UNIMILB.IT**

Argomento/titolo della Linea Guida: **"Biomarcatori nello screening cervicale con HPV test"**

Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.
Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

1a Impiego

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse

Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b	Consulenza	Sì ☐	No ☒
<i>Se "Sì" compilare la seguente tabella</i>			
Interesse Specificare la consulenza			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Sì ☒

No ☐

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse

Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

COLLABORAZIONE ALLA RICERCA PER LE AZIENDE:
SERGENE, BD, COPAN, NOJOSANIS
"PROGETTO" EXTENDED VALUURES" IN COLLABORAZIONE CON COPAN E BD

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse

Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.

SERGENE, BD, COPAN, NOJOSANIS

Soggetto cui si riferisce l'interesse

Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

"UNITÀ DI RICERCA DELL'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO - BICOCCA"

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse

Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale.

Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

"FINANZIAMENTO PER STUDIO" EXTENDED VALUURES: 185.550,36 €
SOPPLIATO TRAMITE SOCIETÀ BD: 155.550,36 € E COPAN: 3.000 € + IVA

Periodo di riferimento dell'interesse

Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

ATTUALE PER SERGENE, BD, COPAN, NOJOSANIS

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida

Sì ☒

No ☐

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare borse di studio o altre forme, ecc
• PARTECIPAZIONE A CONVEGNI
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
• COPAN: PARTECIPAZIONE CONGRESSO ECCOM 2024
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
ME STESSO PER LA PARTECIPAZIONE AL CONGRESSO ECCOM 2024
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
COSTO ISCUZIONE AL CONGRESSO ECCOM 2024: 169.00 €
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
ATTUALE

3. INVESTIMENTI	
Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida? <i>Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.</i>	
3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli	Sì ☐ No ☒
Se "Sì" compilare la seguente tabella	
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc	

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3b	Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.	Si ☐	No ☒
Se "Si" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare interessi			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE		
<i>Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?</i>		
4a	Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)	Si ☐ No ☒
Se "Si" compilare la seguente tabella		
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc		
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.		
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro		
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo		
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.		
4b	Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo	Si ☐ No ☒

<i>Se "Si" compilare la seguente tabella</i>
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☐ No ☒
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Si ☐ No ☒
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si ☐ No ☒

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

--	--

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 24/01/2022
Firma Francesco Tonello

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: (gg/mm/aa): 24/01/2022
Firma Francesco Tonello

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: (gg/mm/aa): 24/01/2022
Firma Francesco Tonello