Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina

Il presente documento riguarda l'adozione delle linee guida europee su età della popolazione target e test primario da utilizzare per lo screening cervicale pubblicate nel 2025 dall'EC-CvC.
Il capitolo delle raccomandazioni sul tema dei biomarcatori nello screening cervicale con test HPV è stato approvato ad agosto 2024 e reso disponibile sul sito SNLG.
Il capitolo sul follow up post trattamento di lesioni cervicali CIN2 CIN3 è stato approvato a ottobre 2021 e reso 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 su età della popolazione target e test primario da utilizzare per lo screening cervicale

Raccomandazioni pubblicate nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 3 novembre 2026

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

INDICE

SINOSSI DELLE RACCOMANDAZIONI **4**

In breve 5
Sintesi dei quesiti e delle raccomandazioni 7
Lista degli acronimi 13
Autori 15

Allegato 1 – *METODOLOGIA E PROCESSO* **21**

Gestione conflitto di interessi 22
Introduzione al progetto e inquadramento istituzionale delle linee guida condivise per il carcinoma della cervice uterina 23

Società scientifiche che hanno aderito alla proposta di stesura LG 25
Metodologia 26
Appendice – Commenti revisori esterni e risposte del Gruppo di Lavoro 30

Allegato 2 - *SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI ELABORATE DAL GRUPPO DI LAVORO EC-CvC* **37**

Allegato 3 – *EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK ED EVIDENZE SCIENTIFICHE DI CONTESTO PER L'ADOZIONE* **56**

Raccomandazioni adottate dal GDL mediante metodo GRADE 57
DOMANDA: SCREENING A PARTIRE DAI 25 ANNI: CITOLOGIA VS TEST HPV 57

Allegato 4 –*DICHIARAZIONE DEL PRODUTTORE E CONFLITTI DI INTERESSE* **111**

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina

Raccomandazioni su età della popolazione target e test primario da utilizzare per lo screening cervicale – Adozione linee guida europee 2025

SINOSSI DELLE RACCOMANDAZIONI

In breve

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

1. Utilizzo del test HPV e non la citologia come test primario nella fascia di età 25 - 29 anni (raccomandazione forte).

Giustificazione: Evidenze di elevata certezza, derivanti da studi randomizzati controllati (RCT) e ampi studi osservazionali, indicano che la citologia cervicale comporta un ritardo nell'individuazione di lesioni CIN2+/CIN3+ rispetto al test HPV. Tali evidenze mostrano inoltre tassi inferiori di lesioni precancerose e di tumori a seguito di risultati negativi al test HPV rispetto alla citologia cervicale. Sebbene la citologia cervicale comporti un minor numero di invii a colposcopia rispetto al test HPV, tale differenza può essere compensata mediante strategie di triage. Gli studi di costo-efficacia suggeriscono che sia preferibile avviare lo screening con il test HPV anziché con la citologia cervicale.

In aggiunta alla giustificazione della raccomandazione EC-CvC, il panel italiano constata che il minor invio in colposcopia che si potrebbe avere con la citologia, non si osserva nei due studi condotti in Italia. Ciò riduce o annulla gli effetti desiderabili dello screening con Pap test nella fascia 25-29 anni.

La raccomandazione si applica alle donne non vaccinate, in quanto per le donne vaccinate, in Italia, è raccomandato l'inizio dello screening a 30 anni con test HPV.

Confermano le strategie in uso:

1. Iniziare lo screening a 25 anni, o a 30 (raccomandazione condizionata a favore dell'inizio a 25).
2. Utilizzo del test HPV come test primario nella fascia di età 30 - 50 anni e non la citologia o il co-test (raccomandazione forte a favore del test HPV).
3. Non iniziare lo screening prima dei 25 anni (raccomandazione forte contro l'inizio dello screening prima dei 25 anni).

4. Proseguire lo screening fino a 64 anni (raccomandazione forte a favore di continuare fino a 64 anni, anziché interrompere a 50).
5. Non effettuare lo screening oltre 64 anni (raccomandazione condizionata contraria a continuare fino a 69 anni).

Queste raccomandazioni sono già in uso negli screening italiani, incluse la raccomandazione condizionata per l'inizio dello screening (25 anni per le donne non vaccinate e 30 per le vaccinate prima dei 15 anni) e la raccomandazione condizionata per la fine dello screening (le donne escono dallo screening solo se negative al precedente test).

Sintesi dei quesiti e delle raccomandazioni

Di seguito, le raccomandazioni EC-CvC 2025 (in Allegato 2, è disponibile un riepilogo più ampio tradotto in italiano delle raccomandazioni pubblicate dall'EC-CvC, mentre la versione integrale è pubblicata sul sito https://cancer-screening-and-care.jrc.ec.europa.eu/en/ec-cvc), e le note aggiuntive del Gruppo di Lavoro italiano:

Cosa fare da 25 a 30 anni: Pap o HPV:

- The EC-CvC Working Group (WG) **recommends** using **HPV** detection test as the primary screening test for cervical cancer compared with cervical cytology, in asymptomatic populations with cervix aged 25-29 years, in the context of an organised population-based screening programme (strong recommendation, high certainty of the evidence).

Remarks: Existing cytology programmes should transition to HPV-based screening for the age group 25–29 years. This recommendation requires the adoption of **effective triage strategies**.

Raccomandazione EC-CvC adottata dal panel italiano dopo integrazione delle evidenze di contesto e valutazione in plenaria (specificate in EtD per ogni giudizio sotto la voce ADOLOPMENT)

- **Popolazione: popolazioni asintomatiche provviste di cervice di età compresa tra i 25 e i 29 anni**
- **Intervento: uso della citologia come test di screening primario**
- **Comparatore: uso del test HPV come test di screening primario**

- **Il panel italiano raccomanda l'uso del test HPV come test di screening primario per il tumore della cervice uterina, rispetto alla citologia cervicale, nelle popolazioni asintomatiche dotate di cervice di età compresa tra i 25 e i 29 anni, nell'ambito di un programma di screening organizzato su base di popolazione.**
- **Forza della raccomandazione**
- Raccomandazione forte
- Elevato grado di certezza delle evidenze

Osservazioni: I programmi basati sulla citologia attualmente in essere dovrebbero passare allo screening basato sull'HPV per la fascia d'età 25-29 anni. Tale raccomandazione richiede l'adozione di strategie di triage efficaci. La raccomandazione si applica alle donne non vaccinate, in quanto per le donne vaccinate, in Italia, è raccomandato l'inizio dello screening a 30 anni con test HPV.

Cosa fare da 25 a 30 anni: avvio screening con test HPV dai 25 o dai 30 anni

- The EC-CvC Working Group (WG) **suggests** using HPV detection test **starting at 25 years** as primary screening test in asymptomatic populations with cervix **compared** with HPV detection test starting **at 30 years**, in the context of an organised population-based screening programme (conditional recommendation, low certainty of the evidence).

Raccomandazione EC-CvC adottata dal panel italiano senza modifiche

- **Popolazione: popolazioni asintomatiche provviste di cervice di età compresa tra i 25 e i 29 anni**
- **Intervento: uso del test HPV come test di screening primario a partire dai 25 anni**

- **Comparatore: uso del test HPV come test di screening primario a partire dai 30 anni**

Il panel italiano suggerisce di utilizzare il test per la ricerca di HPV come test di screening primario in popolazioni asintomatiche dotate di cervice, a partire dai 25 anni rispetto all'avvio a 30 anni, nell'ambito di un programma di screening organizzato di popolazione.

Forza della raccomandazione

Raccomandazione condizionata

Bassa certezza delle evidenze

Osservazione: questa raccomandazione richiede l'adozione di strategie di triage efficaci per le persone positive all'HPV.

HPV vs citologia - HPV vs. co-testing, da 30 a 50 anni:

- The EC-CvC Working Group (WG) **recommends using HPV** detection test for primary screening in asymptomatic populations with cervix aged 30–50 years in the context of an organised population-based screening programme (strong recommendation, high certainty of the evidence).
- The EC-CvC Working Group (WG) **recommends not using cervical cytology** for primary screening in asymptomatic populations with cervix aged 30–50 years in the context of an organised population-based screening programme (strong recommendation, high certainty of the evidence).
- The EC-CvC Working Group (WG) **recommends not using co-testing** (combination of cervical cytology and HPV detection test) for primary screening in asymptomatic populations with cervix aged 30–50 years in the context of an organised population-based screening programme (strong recommendation, low certainty of the evidence).

Remark: The WG also recommends **not initiating** any new programmes based on **cytology** or co-testing. **Existing cytology** and co-testing programmes should **transition to HPV-based** screening.

Although it is outside the scope of the guideline, **this recommendation** may also be considered for programmes that are **not organised** and not population-based.

Raccomandazioni EC-CvC adottate dal panel italiano senza modifiche

Popolazione: popolazioni asintomatiche provviste di cervice di età compresa tra i 30 e i 50 anni

Intervento: uso del test HPV come test di screening primario

Comparatori: uso della citologia o del co-testing (combinazione di citologia cervicale e test HPV) come test di screening primario

Il panel italiano raccomanda l'uso del test HPV per lo screening primario in popolazioni asintomatiche di età compresa tra 30 e 50 anni, nell'ambito di un programma di screening organizzato di popolazione (raccomandazione forte, elevata certezza delle evidenze).

Il panel italiano raccomanda di non utilizzare la citologia cervicale per lo screening primario in popolazioni asintomatiche di età compresa tra 30 e 50 anni, nell'ambito di un programma di screening organizzato di popolazione (raccomandazione forte, elevata certezza delle evidenze).

Il panel italiano raccomanda di non utilizzare il co-testing (combinazione di citologia cervicale e test HPV) per lo screening primario in popolazioni asintomatiche di età compresa tra 30 e 50 anni, nell'ambito di un programma di screening organizzato di popolazione (raccomandazione forte, bassa certezza delle evidenze).

Cosa fare prima dei 25 anni:

- The EC-CvC Working Group (WG) **recommends not using cervical screening in asymptomatic populations with cervix aged below 25 years** in the context of an organised population-based screening programme (strong recommendation, low certainty of the evidence).

Remark: This recommendation pertains to screening with any test (including HPV detection tests or cervical cytology).

Raccomandazione EC-CvC adottata dal panel italiano senza modifiche

Popolazione: popolazioni asintomatiche provviste di cervice di età inferiore ai 25 anni

Intervento: avvio dello screening prima dei 25 anni

Comparatore: avvio dello screening a partire dai 25 anni

Il panel italiano raccomanda di non effettuare lo screening del tumore della cervice uterina nelle popolazioni asintomatiche dotate di cervice uterina di età inferiore ai 25 anni, nell'ambito di un programma di screening organizzato di popolazione.

Forza della raccomandazione

Raccomandazione forte

Bassa certezza delle evidenze

Nota: questa raccomandazione riguarda lo screening effettuato con qualsiasi test (inclusi i test di ricerca dell'HPV o la citologia cervicale).

Cosa fare da 50 a 64 anni:

- The EC-CvC Working Group (WG) **recommends continuing** cervical screening with HPV detection test **until 64 years**, compared with stopping at 50 years, in asymptomatic populations with cervix, in the context of an organised population-based screening programme.

Raccomandazione EC-CvC adottata dal panel italiano senza modifiche

Popolazione: popolazioni asintomatiche provviste di cervice di età compresa tra 50 e 64 anni

Intervento: continuare lo screening con test HPV fino a 64 anni

Comparatore: interrompere lo screening con test HPV a 50 anni

Il panel italiano raccomanda di proseguire lo screening del tumore della cervice uterina mediante test HPV fino ai 64 anni, anziché interromperlo a 50 anni, nelle popolazioni asintomatiche dotate di cervice, nell'ambito di un programma di screening organizzato di popolazione.

Forza della raccomandazione

Raccomandazione forte

Certezza delle evidenze moderata

Nota: I benefici possono cambiare sulla base della storia di screening.

Giustificazione: alto carico di malattia, alta aspettativa di vita e la possibilità di prevenire cancri. Il beneficio è maggiore in donne precedentemente screenate con citologia o non screenate correttamente.

Cosa fare oltre i 64 anni:

- The EC-CvC Working Group (WG) **suggests not** using cervical **screening** with HPV detection test in asymptomatic populations with cervix aged **65 years or older** in the context of an organised, population-based screening programme.

Remark: Non si applica a donne che non siano state screenate con HPV nei 10 anni precedenti.

Raccomandazione EC-CvC adottata dal panel italiano senza modifiche

Popolazione: popolazioni asintomatiche provviste di cervice di età maggiore di 64 anni

Intervento: continuare lo screening con test HPV oltre i 64 anni

Comparatore: interrompere lo screening con test HPV a 64 anni

Il panel italiano suggerisce di non effettuare lo screening del tumore della cervice uterina mediante test per la ricerca dell'HPV in popolazioni asintomatiche dotate di cervice di età pari o superiore a 65 anni, nell'ambito di un programma di screening organizzato di popolazione.

Forza della raccomandazione

Raccomandazione condizionata

Bassa certezza delle evidenze

Nota: La presente raccomandazione non si applica agli individui che non sono stati sottoposti a screening con test per la ricerca dell'HPV negli ultimi 10 anni o a individui mai sottoposti a screening.

Lista degli acronimi

AIO	Associazione Italiana Ostetricia
AOGOI	Associazione Italiana Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri
CNCG	Centro Nazionale Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure
CoI	Conflitto di Interessi
CTS	Comitato Tecnico Scientifico
EC-CvC	European Commission Initiative on Cervical Cancer
EQA	European Quality Assurance
ERT	Evidence Review Team

EtD	Evidence to Decision
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
HPV	Human Papilloma Virus
HPV-HR	HPV-High Risk
HR	Hazard Ratio
LLGG	Linee Guida
MMG	Medici di Medicina Generale
ONS	Osservatorio Nazionale Screening
PICO	Popolazione Intervento Comparatore Outcome
PRU	PICO Responsible Unit
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
SItI	Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica
SIV-ISV	Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology
WG	Working Group

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
- **SItI** 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-past presidente - delegato
	Medico-Ginecologo, Direttore Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Cardinal Massaia, Asti
Franco Maria Buonaguro	SIV-ISV delegato
	Medico-Virologo, Direttore Emerito 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
	Responsabile Piattaforma Ostetrica di ASUGI, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina, Friuli
Tiziano Maggino	GISCi-past presidente - delegato
	Medico-Ginecolgo, Libero professionista, Padova
Luigia Macrì	SIAPEC-IAP-delegato
	Anatomo-patologa, Torino
Filippo Murina	SIGO-delegato
	Medico-Ginecologo, Ospedale Buzzi, Università degli studi di Milano
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, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino
Karin Louise Andersson	Medico-Ginecologo, Referente secondo livello screening, USL Toscana centro
Paola Armaroli	Medico-Epidemiologo, AOU Città della Salute e della Scienza – CPO, Torino
Simonetta Bisanzi	Biologo Molecolare, S.C. Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica, Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Elena Burroni	Biologo, Screening USL Toscana Sud Est, Arezzo
Cinzia Campari	Biologo, Coordinatore screening, Reggio Emilia
Francesca Carozzi	Biologo molecolare e citologo, Docente a contratto incaricato presso Università degli Studi di Firenze
Elena Cesarini	Biologo, USL Umbria 1, Perugia
Lara De Grazia	Rappresentante utenza, Firenze
Laura De Marco	Biologo molecolare, Centro Unico Screening Cervico Vaginale – Torino e SC Epidemiologia dei Tumori CRPTU - Torino
Maria Anna De Nuzzo	Ginecologa CPO-Ravenna, AUSL Romagna
Alberta Di Cave	Rappresentante utenza, Roma
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
Paola Garutti	Medico-Ginecologo, Docente a contratto incaricato presso Università degli Studi di Ferrara

Alessandro Ghelardi	Ginecologo, Lucca
Silvia Gori	Biologo, UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica, Istituto Oncologico Veneto, IOV-IRCCS, Padova
Lisa Lelli	Ginecologa, Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Vincenzo Maccallini	Medico-Patologo, Abruzzo
Giovanni Maina	Ginecologo, Istituto Nazionale Oncologico, Candiolo (TO)
Giovanni Negri	Dirigente Medico-Dipartimento di Anatomia Patologica-Ospedale centrale, Bolzano
Basilio Passamonti	Biologo, GISCi, ex-Presidente
Mario Preti	Ginecologo, Università di Torino
Maria Rita Primieri	Ginecologa, Viterbo
Teresa Rubino	Biologo-Citologo, Reggio Emilia
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 Anatomo-Patologo, Savona
Carmen Beatriz Visioli	Medico-Epidemiologo, Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Paolo Zola	Ginecologo, Torino
Manuel Zorzi	Epidemiologo, Registro Tumori Veneto, Azienda Zero, Padova

Evidence review Team

Nome	Affiliazione/Ruolo
Paolo Giorgi Rossi	COORDINATORE ERT Biologo-Epidemiologo, Direttore Servizio di Epidemiologia-Azienda USL IRCCS di Reggio Emilia, Reggio-Emilia
Francesca Leoni	Biostatistico, Servizio di Epidemiologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Regio Emilia

Chair e Co-Chair metodologico

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

Writing Committee:

Annarosa Del Mistro, Paolo Giorgi Rossi

Finanziamento:

Per la seguente raccomandazione non sono stati ricevuti finanziamenti esterni. Il tempo dedicato dai professionisti è stato in parte tempo non retribuito ed in parte retribuito dagli enti di appartenenza.

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
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.

Raccomandazioni su età della popolazione target e test primario da

utilizzare per lo screening cervicale – Adozione linee guida europee 2025

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:

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 Francesca Carozzi, il Dott. Paolo Giorgi Rossi, il Dott. Vincenzo Maccallini, la Dott.ssa Cristina Sani hanno segnalato possibili conflitti di interesse.

Il CTS ha giudicato all'unanimità come "potenzialmente rilevante" quello del Dott. Vincenzo Maccallini. Misura decisa:

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

Nota redazionale: gli allegati riproducono la modulistica utilizzata al momento della compilazione.

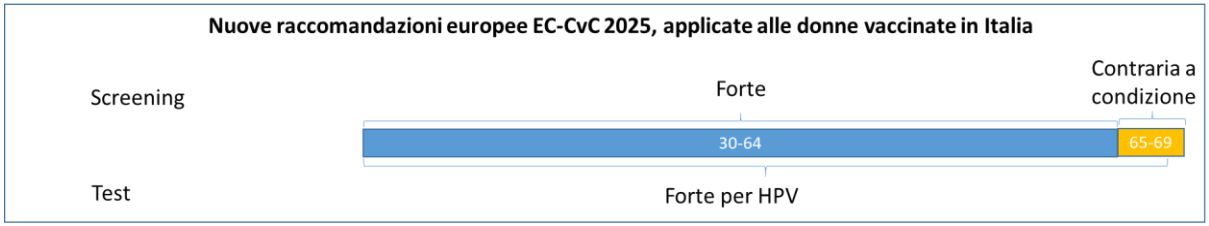
Introduzione al progetto e inquadramento istituzionale delle linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina

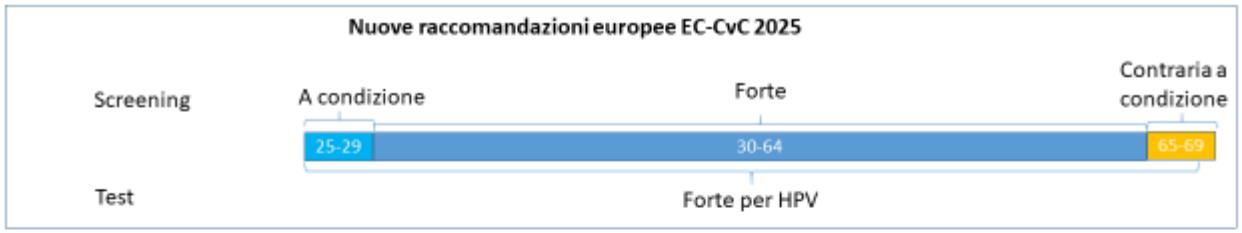
Lo scopo delle "Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina" è definire raccomandazioni condivise sullo screening del carcinoma della cervice uterina tenendo presente che il Consiglio Europeo 2003 ha invitato i Paesi membri a seguire le linee guida europee in merito ai 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 utilizzare e sugli intervalli di screening per le donne con test HPV negativo.

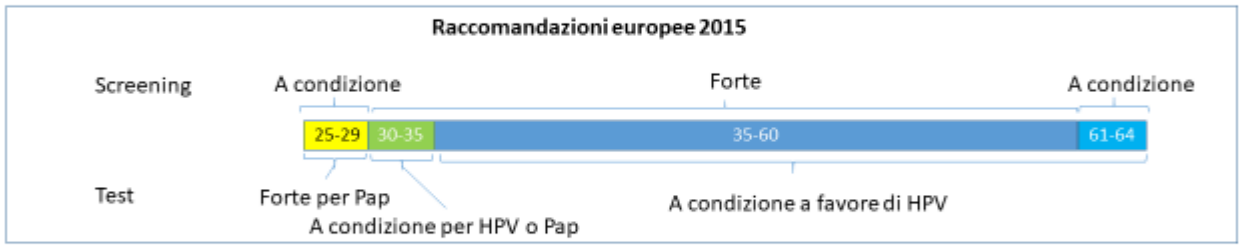
Nel 2025 sono state pubblicate nuove linee guida europee elaborate dal gruppo EC-CvC (European Commission Initiative on Cervical Cancer), il cui obiettivo è sviluppare raccomandazioni basate sull'evidenza per lo screening e la diagnosi del carcinoma della cervice, e uno schema Europeo di Assicurazione della Qualità (EQA), volontario, per i servizi coinvolti. Le linee guida vengono rese pubbliche in tempo reale e sono consultabili in modalità interattiva. Le raccomandazioni oggetto del presente documento sono relative alle fasce di età della popolazione target a rischio medio da sottoporre a screening ed il test primario da utilizzare in relazione all'età.

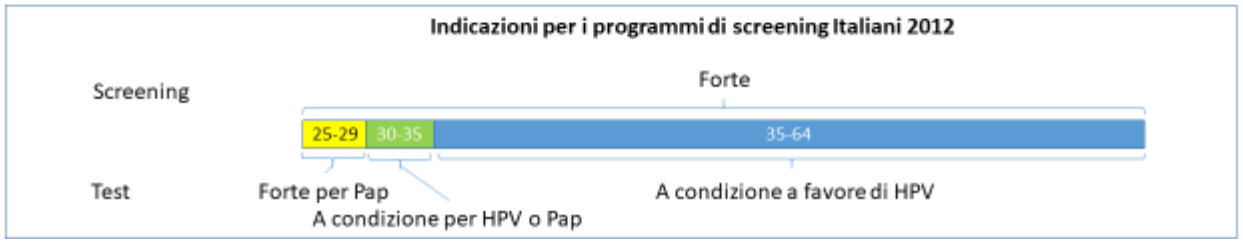
Nella figura sottostante sono schematizzate le modifiche introdotte dalle nuove raccomandazioni Europee rispetto alle raccomandazioni Italiane del 2015 e del 2012, che riguardano:

- l'utilizzo del test HPV nelle donne 25-29 anni
- l'utilizzo del test HPV da 25 a 64 anni (raccomandazione forte anziché a condizione)
- l'età di uscita dallo screening → stop a 64 anni.


Nuove raccomandazioni europee EC-CvC 2025, applicate alle donne vaccinate in Italia
Screening
Test
Forte
Contraria a condizione
30-64
65-69
Forte per HPV


Nuove raccomandazioni europee EC-CvC 2025
Screening
Test
A condizione
Forte
Contraria a condizione
25-29
30-64
65-69
Forte per HPV


Raccomandazioni europee 2015
Screening
Test
A condizione
Forte
A condizione
25-29
30-35
35-60
61-64
Forte per Pap
A condizione per HPV o Pap
A condizione a favore di HPV


Indicazioni per i programmi di screening Italiani 2012
Screening
Test
Forte
25-29
30-35
35-64
Forte per Pap
A condizione per HPV o Pap
A condizione a favore di HPV

Società Scientifiche che hanno aderito alla proposta di stesura LG

Le Società Scientifiche accreditate presso il Ministero della Salute, interessate all'argomento e già aderenti alla produzione delle linee guida condivise già pubblicate, sono state formalmente re-invitate dal GISCi.

Tutte le otto società scientifiche invitate hanno dato l'adesione scritta (documentazione tenuta in archivio dal gruppo di lavoro) e partecipano come componenti del Comitato Tecnico Scientifico (CTS):

- **AIO** Associazione Italiana Ostetricia, Presidente Dott.ssa Anna Paola Caruso, delegato Dott.ssa Roberta Giornelli;
- **AOGOI** Associazione Italiana Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri, Presidente Dott. Antonio Chiantera, delegato Dott. Paolo Cristoforoni**;**
- **SIAPEC-IAP** Società Italiana Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica. Divisione Italiana dell'International Academy of Pathology, Presidente Dott. Angelo Paolo Dei Tos, delegato Dott.ssa Luigia Macrì;
- **SICi** Società Italiana di Citologia, Presidente e partecipante Dott.ssa Antonella Pellegrini;
- **SICPCV** Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale, Presidente Dott. Andrea Ciavattini, delegato Dott. Maggiorino Barbero;
- **SIGO** Società Italiana Ginecologia e Ostetricia, Presidente Dott.ssa Elsa Viora, delegato Dott. Filippo Murina;
- **SItI** Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Presidente Dott. Enrico Di Rosa, delegato Dott. Emanuele Torri;
- **SIV-ISV** Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology, Presidente Dott. Guido Antonelli, delegato Dott. Franco Maria Buonaguro.

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” versione 1.3.3 marzo 2023 indicato dal CNCG (Centro Nazionale Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure) dell’Istituto Superiore di Sanità (https://www.iss.it/web/guest/-/snlg-manuale-metodologico).

A seguito della pubblicazione a fine luglio 2025 delle nuove LLGG Europee (European Commission Initiative on Cervical Cancer, EC-CvC), il CTS ha visto la necessità di procedere alla loro acquisizione in Italia.

L’acquisizione può essere effettuata mediante una delle seguenti metodologie:

- adozione: la direzione e la forza della raccomandazione non sono modificate;
- adattamento: si possono modificare la direzione e/o la forza della raccomandazione.

<u>Metodi per giungere alla formulazione della nuova raccomandazione: adozione</u>

1) Si costituisce un PRU (PICO Responsible Unit) che può essere di numerosità inferiore a quello previsto per le raccomandazioni in adattamento
2) Il PRU acquisisce il materiale caricato su GRADEPro durante il processo di sviluppo delle Linee Guida Europee e prepara una bozza dell’EtD in italiano
3) Il PRU invia al panel almeno due settimane prima del meeting virtuale la bozza dell’EtD. I giudizi sui criteri non sono modificati e la funzione di pre-voto (“d’accordo”/”non d’accordo”) riguarda esclusivamente la raccomandazione finale.

<u>Metodi per giungere alla formulazione della nuova raccomandazione: adattamento</u>

1) I membri del PRU prendono visione degli EtD delle raccomandazioni europee.
2) Uno o più membri del PRU effettuano una ricognizione preliminare delle evidenze supplementari.
3) Sulla base delle decisioni prese nel passaggio numero 2 il PRU procede alla stesura dell’EtD italiano per il pre-voto italiano.

4) Il PRU invia al panel almeno due settimane prima del meeting virtuale la bozza dell'EtD.
5) Un membro del PRU introduce razionale e sintesi delle valutazioni all'inizio del meeting del panel.
6) Il panel, guidato dai chairs, procede nella formulazione della raccomandazione secondo le procedure standard indicate dal metodo GRADE (3).

Due casi richiedono un confronto con il CTS prima della prosecuzione della stesura dell'EtD italiano:

- Evidenze su desirable e undesirable effects provenienti da studi recenti che possono modificare in modo significativo il giudizio del panel italiano:
    - il CTS valuterà se richiedere una revisione sistematica completa.
- Evidenze di contesto che possono modificare in modo significativo una raccomandazione in adozione:
    - il CTS valuta la mozione del PRU rispetto alla propria valutazione di adozione e può modificare o meno il mandato al PRU verso l'adattamento.

Il PRU può proporre al panel una riformulazione del PICO.

La riformulazione del PICO obbliga a una nuova revisione sistematica e dunque deve essere sottoposta al processo di prioritizzazione.

Il CTS ritiene che le raccomandazioni che sono coerenti sia con la legislazione italiana sia con le pratiche correnti (per cui è quindi improbabile che ci siano discrepanze nei giudizi di fattibilità e accettabilità), abbiano come esito finale l'adozione. Inoltre, riconosce che il gruppo di lavoro (panel) può declinare quali siano le attuali condizioni del contesto Italiano.

Per questo motivo, il CTS sottopone al Panel i diversi PICO accompagnati da una valutazione preliminare degli stessi secondo i criteri di coerenza sopra citati e dando una delle due possibili indicazioni: adozione oppure adattamento.

Se almeno l'80% del panel vota "d'accordo" la raccomandazione è approvata senza necessità di discussione in plenaria.

I membri del panel possono segnalare la necessità di adattare la raccomandazione e la richiesta viene trasmessa al CTS. Se il CTS accetta la mozione, la discussione del PICO viene rimandata ad una seduta successiva e viene nominato un PRU completo.

I PICO votati fino alla fine del 2025 dall'EC-CvC, e dunque inclusi in questo capitolo, sono:

Domanda	PICO
Che test usare	Cito vs HPV nelle donne 30-50
	Co-test vs HPV nelle donne 30-50
Età di inizio	Iniziare a 25 vs 30, con HPV
Che test usare	Cito vs HPV 25-30
Età di inizio	Screening <25 vs no screening
Età di fine	64 vs 50
	69 vs 64

Dopo un confronto all'interno del CTS, è emersa l'indicazione condivisa da tutti i membri sia sull'utilizzo del processo di adozione, sia la necessità di ampia diffusione fra gli operatori (di screening, ginecologi di screening ed esterni, Medici di Medicina Generale) e l'utenza (soprattutto per l'uso del test HPV nelle donne di 25-29 anni). Per questo scopo viene proposta la presentazione in plenaria con il panel, al fine di favorire il confronto sulle ricadute delle nuove raccomandazioni e la loro applicabilità.

Vengono formulate e approvate le seguenti proposte:

1. Invio di mail formale dal CTS alla JRC e alla IARC con la richiesta delle EtD delle nuove raccomandazioni europee.
2. Invio di mail ai componenti del panel LLGG BIOMARCATORI e ad altri esperti e rappresentanti dell'utenza con richiesta di disponibilità a partecipare al nuovo panel.

Viene raccolta la disponibilità da 31 esperti e 2 rappresentanti dell'utenza.

Nel corso della prima riunione plenaria, sulla base delle considerazioni emerse durante la discussione sull'uso del test HPV a partire dai 25 anni, si decide di:

- valutare l'incidenza attuale di cancri a 25 e 30 anni in Italia, utilizzando i dati dei registri tumori accessibili da parte dei componenti della PRU (Registro del Veneto e Registro di Reggio Emilia), poichè al momento in Italia non sono accessibili dati di incidenza disaggreagati per età per tutto il territorio nazionale;
- fare un calcolo ragionato del tasso di invio in colposcopia nelle donne 25-29 anni, tenendo conto che la popolazione target sarà costituita solo da donne non vaccinate (che in funzione dell'adesione alla vaccinazione rappresentano il 25-45% delle 25enni) e che l'intervallo di screening sarà di 5 anziché 3 anni, dunque nella fascia 25-31 anni si passerebbe da tre episodi (due con pap a 25 e 28 anni e uno con test HPV a 31 anni) a due episodi con HPV a 25 e 30 anni. Per questo calcolo si decide di utilizzare i dati empirici di due studi condotti in Italia, con finanziamenti pubblici, di cui uno pubblicato ed uno presentato a diversi convegni;
- valutare l'impatto in termini di risorse con un orizzonte temporale di breve periodo (con un approccio budget impact analysis) dell'uso della genotipizzazione come test di triage in donne 25-29enni non vaccinate.

Per le altre raccomandazioni, il panel approva all'unanimità la loro adozione.

Durante la seconda riunione plenaria, vengono presentati i dati richiesti. Successivamente, vengono letti i giudizi formulati dal gruppo di lavoro EC-CvC relativi al PICO **Dovrebbe la citologia essere utilizzata come test primario di screening a cominciare dai 25 anni vs. il test HPV ad iniziare dai 25 anni? [citologia = intervento vs test HPV = comparatore]**, e considerato quali dati di contesto aggiungere. Tutti i giudizi sono stati approvati all'unanimità dal Gruppo di Lavoro.

La **raccomandazione finale** EC-CvC **forte contro la citologia** viene confermata.

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.

Revisore	Argomento	Commento	Cambiamenti effettuati dal GDL
MZ	Processo di adolopment e metodologia utilizzata	Il processo di adolopment (adozione) delle Linee Guida (LG) europee (EC-CvC) su età della popolazione target e test primario da utilizzare per lo screening cervicale pubblicate nel 2025 costituisce un atto importante in quanto tali LG modificano il protocollo dei programmi di screening cervicale attualmente raccomandato in Italia. Il gruppo di lavoro italiano ha adottato (non adattato) le LG europee, e solo in alcuni casi ha aggiunto dati e considerazioni derivanti dal contesto italiano. Il processo di adozione è spiegato con chiarezza e le considerazioni che vengono tratte dagli studi di contesto appaiono chiare e logiche. La metodologia adottata e l'esame rigoroso di tutti i dati disponibili permettono di capire le ragioni (e le incertezze) di ogni scelta fatta. Da questo punto di vista condivido che venga data ampia diffusione dei risultati del processo di adolopment, fra tutti gli operatori e le utenti dei programmi di screening cervicale. Sarebbe inoltre positivo riuscire a coinvolgere anche il mondo dell'attività spontanea. Mi congratulo con le persone che hanno partecipato a questo lavoro.	
MZ	Stratificazione del rischio	Le LG Europee non hanno preso finora in considerazione (lo faranno nel prossimo futuro) la stratificazione del rischio delle donne della popolazione target; dunque neanche lo stato vaccinale. Come è noto le indicazioni Italiane invece lo fanno modulando l'età di inizio screening a seconda di esso. A mio parere questo punto dovrebbe essere messo sempre in evidenza. Per esempio, nella figura a pag. 19 metterei una nota che descrive il protocollo attuale del programma di screening Italiano.	Nella sintesi delle raccomandazioni "in breve" che apre il documento, è stata aggiunta una frase che spiega che si applica alle sole donne non vaccinate. Per maggior chiarezza, la figura che dà la sinossi delle raccomandazioni è stata integrata con il protocollo attuale per le vaccinate in Italia.
MZ	Cambiamento test di entrata a 25 anni, da Pap test a test HPV	Il cambiamento più rilevante rispetto alle Raccomandazioni Europee del 2015 e alle indicazioni Italiane del 2012 è il cambiamento del test di entrata a 25 anni che passa dalla citologia all'HPV. Le ragioni di tale	È stata aggiunta la giustificazione nella sintesi "in breve" che apre il documento.

		cambiamento sono spiegate nei singoli aspetti ma manca forse uno schema riassuntivo che descriva congiuntamente le evidenze e le considerazioni che sono mutate dal 2015 a oggi. Per esempio (sono le mie impressioni, possono essere inesatte e/o incomplete) in termini di sensibilità/efficacia ➔ disponibilità di nuovi studi; in termini di effetti collaterali ➔ riconsiderazione del numero cumulativo degli invii in colposcopia e del maggior numero di round necessari con la citologia; in termini di elementi di contesto ➔ maggiore o minore disponibilità di citologi etc. A mio parere ciò renderebbe più facilmente comprensibile le ragioni e la comprensione del cambiamento.	
MZ	Pag 23 ultimo paragrafo "valutare l'incidenza attuale di cancri a 25 e 30 anni in Italia, utilizzando i dati della survey"	Non riesco a capire cosa si intenda con i dati della survey: parlare di incidenza fa pensare all'utilizzo di Registri Tumore.	Errore materiale, sono i dati di incidenza dei registri tumori.
MZ	Pag 43 (in realtà questo punto non è stato toccato dal gruppo di Adolopment). Si parla dell'attesa di vita media Europea (83 aa).	Forse sarebbe più pertinente prendere in considerazione l'attesa di vita media avendo raggiunto i 65 anni di età.	Siamo d'accordo con il revisore, ma quel brano è una traduzione del testo delle raccomandazioni europee e non possiamo cambiarlo.
MZ	Pag 48 Vengono riportati i dati del Registro Tumori Veneto.	Varrebbe la pena spiegare perché sono stati analizzati solo i dati della Regione Veneto. Inoltre forse si può fare notare che comunque siamo a tassi di incidenza sotto il 4*1000, cioè sotto la soglia di eliminazione stabilita dall'OMS (vedi giustificazione riportata a pag. 26).	È stato spiegato che erano gli unici dati disponibili per un'analisi età specifica in tempi brevi alla PRU. È stata aggiunta una frase sul confronto con la soglia di eliminazione.
ADI	Commento generale	Ho concentrato la mia revisione sulle integrazioni e sulle valutazioni formulate dal panel italiano, con particolare attenzione alla trasparenza del percorso che collega le evidenze contestuali ai giudizi dell'EtD e alla	

		raccomandazione finale. Riporto di seguito due commenti maggiori e quattro commenti minori, formulati con l'obiettivo di migliorare la chiarezza metodologica e la tracciabilità delle argomentazioni.	
ADI	Problem – dati di incidenza italiani	Chiederei di chiarire il denominatore, l'unità di misura e la fonte della tabella relativa al Veneto. La tabella riporta 35 casi su una popolazione di 120.000 e un "tasso per 10.000" pari a 2,9. Considerato che il periodo di osservazione è il 2012–2021, non mi è immediatamente chiaro se 120.000 rappresenti la popolazione media, le persone-anno o un'altra misura. Suggerirei di esplicitare il metodo di calcolo e l'unità temporale del tasso, così da consentire una corretta interpretazione e un confronto appropriato con i dati europei.	C'era un errore di battitura, l'incidenza è per 100.000 donne. Abbiamo specificato che 120.000 è la popolazione residente media nel periodo.
ADI	Problem – dati di Reggio Emilia	Ritengo che l'affermazione secondo cui il picco di diagnosi a 31 anni "mostra che vi sono cancri attualmente non prevenuti dal Pap test" sia interpretativamente più forte di quanto consentano i dati descrittivi presentati. Suggerirei di adottare una formulazione più prudente oppure di esplicitare il razionale e gli eventuali dati aggiuntivi che permettono di collegare il pattern osservato alla precedente strategia di screening.	La frase è stata riscritta rendendo meno apodittica l'affermazione e giustificando più chiaramente perché il picco a 31 anni suggerisce una mancata prevenzione o identificazione di cancri da parte del Pap test: La tabella sottostante riporta la distribuzione di cancri per anno di età alla diagnosi in provincia di Reggio Emilia. Si vede il picco di incidenza a 31 anni, età in cui a partire dal 2018, le donne effettuano il primo test HPV nella vita. Questo andamento suggerisce che vi sono cancri attualmente non prevenuti o comunque non identificati dai due Pap test che le donne effettuano nella fascia di età 25-30 anni secondo gli attuali protocolli di screening.
ADI	Desirable effects – detection rate	Suggerirei di esplicitare meglio il razionale per cui un incremento della detection rate del 25–65% viene considerato un effetto positivo, mentre incrementi molto più elevati possono sollevare il problema della sovradiagnosi, soprattutto per CIN2. Il ragionamento clinico è comprensibile, ma rendere più esplicito questo passaggio aiuterebbe a distinguere il beneficio atteso dal possibile aumento di diagnosi di lesioni destinate a non progredire.	È stata integrata la frase con maggiori spiegazioni riguardo l'interpretazione: Il panel fa presente che, alla luce dei risultati della seconda fase di NTCC, un differenziale di detection rate, soprattutto per CIN2, troppo alto a favore del test HPV dovrebbe essere considerato come un risultato non necessariamente positivo, in quanto potrebbe comportare un aumento del trattamento di lesioni regressive, non clinicamente rilevanti. Questo sarebbe un effetto

			indesiderato per le donne. Al contrario, un aumento di detection rate contenuto e nell'ordine di quanto trovato nelle fasce di età >30 anni (fra il 25 e il 65% in più dai trial europei), può essere considerato un effetto positivo. Questa valutazione viene dalle evidenze che l'anticipazione della diagnosi di queste lesioni comporta la prevenzione di cancri invasivi, mentre non si è osservato un aumento delle lesioni preinvasive trattate, quando si considerano anche i round successivi.
ADI	Equity	Il testo riconosce sia un possibile miglioramento dell'equità grazie all'auto-prelievo, sia un potenziale problema di equità orizzontale legato alle differenze di implementazione tra Regioni, per poi confermare il giudizio "Probably no impact". Suggerirei di chiarire come il panel abbia ponderato questi effetti potenzialmente opposti e se li abbia ritenuti complessivamente compensativi, così da rendere più trasparente il razionale del giudizio.	Abbiamo modificato la frase come segue: Il GdL EC-CvC ha valutato quali sono i problemi per l'equità, e ha valutato che non c'è impatto nel passaggio da una strategia all'altra. Il panel conferma il giudizio del panel europeo e non sono state portate ulteriori evidenze. I panelisti hanno inoltre fatto le seguenti considerazioni aggiuntive: (….). Non essendo chiaro come possano risultare nel complesso i possibili effetti netti delle forze che agiscono in direzioni opposte, il panel conferma il giudizio di Probably no impact
ADI	Feasibility – formulazione del giudizio	Suggerirei di chiarire l'espressione "Yes per entrambi citologia e HPV". Poiché il criterio EtD richiede un giudizio riferito all'intervento rispetto al comparatore definiti nel PICO, questa formulazione non rende immediatamente evidente quale valutazione sia stata formalmente espressa. Una breve precisazione permetterebbe di evitare ambiguità.	La parte finale della frase è stata modificata: Dunque il GdL cambia il giudizio della fattibilità in "Yes" in quanto in Italia attualmente si sta facendo quello che qui si considera l'intervento. Ma il panel giudica che anche il comparatore, che attualmente non è pratica corrente, sia fattibile. Per entrambi, citologia e HPV, il giudizio sulla fattibilità è Yes
ADI	Conclusioni / justification	Trovo la conclusione coerente con il percorso EtD e ritengo che valorizzi adeguatamente il contributo dei dati italiani: nei due studi considerati non emerge il vantaggio della citologia in termini di minore ricorso alla colposcopia. Come piccolo miglioramento, suggerirei di aggiungere una frase che chiarisca esplicitamente che	È stata aggiunta una frase a conclusione della giustificazione: Le evidenze di contesto hanno dunque confermato la raccomandazione forte a favore e l'alta certezza delle evidenze sui maggiori effetti desiderabili rispetto agli effetti indesiderati.

		queste evidenze di contesto non hanno modificato né la direzione né la forza della raccomandazione, motivando pertanto la scelta di adottarla senza adattarla.	
EPP	Commento generale	Il processo di adolopment (adozione/adattamento) delle Linee Guida (LG) europee (EC-CvC) su età della popolazione target e test primario da utilizzare per lo screening cervicale pubblicate nel 2025 risulta costruito in maniera dettagliata e chiara. La revisione pone attenzione al percorso logico che dalla EtD porta all'adozione delle linee guida europee in ambito italiano, inoltre analizza i dati italiani inseriti a supporto del processo decisionale.	
EPP	Problem	Tabella Dati Reggio Emilia (pag 48): vengono indicati i numero assoluti di cancro , potrebbe essere utile inserire almeno i numeri della popolazione screenata che aumenterebbe la percezione e la chiarezza della reale necessità di ampliamento dello screening.	Abbiamo integrato con la numerosità media delle coorti.
EPP	Desiderable Effects	Sulla base delle evidenze presentate, il panel conferma giudizio di Varies (pag. 54/55): viene esplicitato nell'introduzione che il trial di Torino non ha dati pubblicati. Ma nella conferma del giudizio valuterei l'inserimento della frase: al momento nel contesto dei due studi italiani gli effetti indesiderati considerati non si sono verificati (possibile modifica se dati pubblicati avranno differente esito o da valutare in base ai dati che verranno pubblicati). "Il dato sulla detection rate è divergente ….." (pag 61). Il testo segnala giustamente la divergenza e la attribuisce alla differenza di triage pur non approfondendo il punto. Utile una analisi più approfondita per far capire come questo è stato considerato nel giudizio finale del panel.	È stato specificato che il panel ha avuto accesso ai dati con follow up concluso. Il follow up era concluso e il database stabilizzato per gli obiettivi della valutazione richiesta. La frase è stata integrata come segue: : nel trial di Torino il triage prevedeva un richiamo a 3 anni per tutte le donne HPV+/cito-, mentre in Valcamonica le donne HPV+/cito- erano reinvitate ad un anno. Il panel considera la differenza fra i due studi piccola e comunque il risultato rassicurante visto che l'aumento di DR sul totale dei due round, anche dove osservato, è modesto e minore rispetto a quanto osservato in NTCC nelle donne >35 anni (+60%).

EPP	Equity	Si riconosce che la diffusione del test HPV non è ancora omogenea tra le regioni, e questo può influire sull'equità 'orizzontale'. Espliciterei i dati italiani relativi alla diffusione di HPV nelle differenti regioni per supportare il giudizio finale (pag 82).	Sono stati aggiunti i dati italiani di diffusione dello screening HPV dal 2019 al 2024, per macroarea (tabella): I dati italiani di diffusione dello screening HPV per macroarea (vedi tabella) mostrano che il numero di programmi è aumentato dal 2019 al 2024 in tutte le regioni, più marcatamente al nord e al centro rispetto al sud e alle isole, in linea con quanto già avvenne con la diffusione dello screening con citologia. Il panel sottolinea come l'implementazione di nuove strategie possa avere velocità differenti, con ritardi nelle zone dove la copertura è storicamente più bassa. Nelle considerazioni per il monitoraggio, abbiamo aggiunto: "Necessario monitorare l'implementazione nelle differenti macroaree"

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

Raccomandazioni su età della popolazione target e test primario da utilizzare per lo screening cervicale – Adozione linee guida europee 2025

Allegato 2

Sintesi delle raccomandazioni elaborate dall'EC-CvC

Screening a partire dai 25 anni: citologia vs test HPV

Data di emissione: febbraio 2025

Per questo quesito si riporta anche il documento di "Evidence to Decision" integrato per l'Adozione da parte del Panel italiano (Allegato 3).

Quesito clinico

È opportuno utilizzare la citologia cervicale o il test di rilevamento dell'HPV, entrambi a partire dai 25 anni di età, come test di screening primario per il tumore della cervice uterina in popolazioni asintomatiche dotate di cervice?

Raccomandazione adottata dopo integrazione delle evidenze di contesto e valutazione in plenaria

Il gruppo di lavoro EC-CvC raccomanda l'uso del test di rilevamento dell'HPV come test di screening primario per il tumore della cervice uterina, rispetto alla citologia cervicale, nelle popolazioni asintomatiche dotate di cervice di età compresa tra i 25 e i 29 anni, nell'ambito di un programma di screening organizzato su base di popolazione.

Osservazioni: I programmi basati sulla citologia attualmente in essere dovrebbero passare allo screening basato sull'HPV per la fascia d'età 25-29 anni. Tale raccomandazione richiede l'adozione di strategie di triage efficaci.

Forza della raccomandazione

Raccomandazione forte

Elevato grado di certezza delle evidenze

Giustificazione

Evidenze ad alto grado di certezza, provenienti da studi randomizzati controllati (RCT) e ampi studi osservazionali, mostrano un ritardo nell'individuazione di lesioni CIN2+/CIN3+ con la citologia cervicale rispetto al test di rilevamento dell'HPV. Le evidenze indicano inoltre tassi inferiori di lesioni precancerose e di tumori in seguito a risultati negativi al test HPV rispetto alla citologia. Sebbene la citologia cervicale comporti un minor numero di invii a colposcopia rispetto al test HPV, tale aspetto può essere compensato dall'adozione di strategie di triage. Gli studi di costo-efficacia favoriscono l'avvio dello screening con il test HPV rispetto alla citologia cervicale all'età di 25 anni.

La presente raccomandazione potrebbe subire modifiche in futuro sulla base della revisione delle evidenze relative al triage dei soggetti positivi all'HPV.

Adolopment: in Italia, la popolazione vaccinata prima dei 15 anni di età, secondo le attuali raccomandazioni, non dovrebbe essere invitata fra i 25 e i 29 anni.

Considerazioni sui sottogruppi

La presente raccomandazione si applica alla popolazione generale con cervice uterina e a rischio medio. Lo stato vaccinale può influire in modo significativo sulle strategie adottate per questa fascia d'età. Indicazioni specifiche sia per le popolazioni a rischio più elevato (immunodepresse) sia per quelle a rischio più basso (vaccinate) saranno dettagliate in raccomandazioni successive.

Adolopment: In Italia, la popolazione vaccinata prima dei 15 anni di età, secondo le attuali raccomandazioni, non dovrebbe essere invitata fra i 25 e i 29 anni.

Considerazioni per l'attuazione e la definizione delle politiche

Si prevede che tutti gli Stati membri dell'UE adotteranno un'adeguata strategia di triage per i soggetti positivi all'HPV, riducendo così significativamente l'invio a colposcopia e i rischi associati. Inoltre, il Gruppo di Lavoro (GdL) ha riconosciuto l'impatto della vaccinazione nelle fasce d'età più giovani, che porterà a una riduzione della positività all'HPV, degli invii a colposcopia e dei relativi rischi. Il GdL sottolinea che il successo dell'attuazione dipende dal mantenimento di sistemi di monitoraggio solidi e flessibili, in grado di riflettere le nuove realtà dei programmi di screening basati sul test HPV.

Adolopment: Il panel, su sollecitazione della rappresentanza dell'utenza, ritiene essenziale che il percorso sia accompagnato da una comunicazione chiara, equilibrata e rassicurante: occorre promuovere con convinzione l'importanza dello screening, dei controlli periodici e della prevenzione, ma evitare messaggi che possano generare allarmismi non necessari, soprattutto nelle fasce più giovani, spiegando in modo semplice il significato del test HPV, degli eventuali approfondimenti e degli intervalli dei controlli.

Monitoraggio e valutazione

Il GdL ha evidenziato l'importanza di monitorare attentamente l'impatto sui programmi di screening basati sul test HPV – inclusi il triage, gli invii a colposcopia e i trattamenti – specialmente durante la transizione dallo screening basato sulla citologia. Il sistema europeo di garanzia della qualità (European Quality Assurance Scheme), attualmente in fase di sviluppo nell'ambito dell'iniziativa EC-CvC, svolgerà un ruolo centrale nel supportare i Paesi nel monitoraggio dell'attuazione della presente raccomandazione, garantendo che i cambiamenti si basino su evidenze scientifiche e non comportino conseguenze indesiderate. Il GdL ha sottolineato che il successo dell'attuazione dipende non solo dalle prestazioni del test, ma anche dal mantenimento di sistemi di monitoraggio solidi e flessibili, capaci di riflettere le nuove realtà dei programmi di screening basati sul test HPV.

Adolopment: Il panel sottolinea che deve essere posta attenzione sui profili di accettabilità, equità, monitorando e qualità del percorso, per garantire una reale adesione consapevole allo screening.

Inoltre deve essere monitorata l'applicazione della raccomandazione nei programmi, per garantire equità orizzontale fra le diverse aree geografiche del paese.

Priorità di ricerca

Il GdL ha ritenuto prioritaria, ai fini della ricerca, la necessità di monitorare la prevalenza dei diversi genotipi di HPV in questa fascia d'età. Tale aspetto assume crescente importanza man mano che un numero sempre maggiore di soggetti vaccinati raggiunge l'età prevista per lo screening.

Avvio dello screening con test HPV a 25 anni rispetto a 30 anni

Data di emissione: febbraio 2025

Quesito clinico

Il test per la ricerca di HPV dovrebbe essere utilizzato come test di screening primario per il tumore della cervice uterina in popolazioni asintomatiche dotate di cervice, a partire da 25 anni rispetto a partire da 30 anni?

Raccomandazione adottata

Il Gruppo di Lavoro (GdL) EC-CvC suggerisce di utilizzare il test per la ricerca di HPV come test di screening primario in popolazioni asintomatiche dotate di cervice, a partire dai 25 anni rispetto all'avvio a 30 anni, nell'ambito di un programma di screening organizzato di popolazione.

Osservazione: questa raccomandazione richiede l'adozione di strategie di triage efficaci per le persone positive all'HPV.

Forza della raccomandazione

Raccomandazione condizionata

Bassa certezza delle evidenze

Giustificazione

Nella maggior parte dei paesi dell'UE, l'incidenza del tumore della cervice uterina nella fascia di età 25-29 anni rimane al di sopra della soglia di eliminazione stabilita dall'OMS (4 casi per 100.000 anni-persona; intervallo del tasso di incidenza grezza: 2,9-16,9 casi per 100.000 anni-persona). Le evidenze mostrano che l'avvio dello screening a 25 anni con test di ricerca dell'HPV consente di individuare un numero moderato di lesioni precancerose trattabili, in particolare lesioni CIN3, rispetto all'avvio

dello screening a 30 anni. Il trattamento precoce di tali lesioni precancerose può prevenire alcuni casi di tumore della cervice diagnosticati in giovane età. L'aumento del numero di invii a colposcopia è stato considerato un effetto indesiderato. Il GdL ha concordato che tale aumento è di entità simile a quello osservato nelle fasce di età più avanzate e che l'effetto indesiderato potrebbe essere ridotto mediante strategie di triage efficaci, la cui adozione è prevista in tutti i programmi dell'UE. Considerando i moderati effetti desiderabili, i danni moderati ma gestibili e la bassa certezza delle evidenze, il GdL ha formulato una raccomandazione condizionale.

La presente raccomandazione potrà essere rivista sulla base delle raccomandazioni sul triage attualmente in fase di elaborazione.

Considerazioni sui sottogruppi

La presente raccomandazione si applica alla popolazione generale con cervice uterina e a rischio medio. Lo stato vaccinale può influire in modo significativo sulle strategie adottate per questa fascia d'età. Indicazioni specifiche sia per le popolazioni a rischio più elevato (immunodepresse) sia per quelle a rischio più basso (vaccinate) saranno dettagliate in raccomandazioni successive.

Considerazioni per l'attuazione e la definizione delle politiche

Si prevede che tutti gli Stati membri dell'UE adotteranno un'adeguata strategia di triage per i soggetti positivi all'HPV, riducendo così significativamente l'invio a colposcopia e i relativi effetti avversi. Inoltre, il Gruppo di lavoro (GdL) ha riconosciuto l'impatto della vaccinazione nelle fasce d'età più giovani, che potrebbe ridurre nel tempo la positività all'HPV, gli invii a colposcopia e i relativi effetti avversi. Il GdL sottolinea che il successo dell'attuazione dipende dal mantenimento di sistemi di monitoraggio solidi e flessibili, in grado di riflettere le nuove realtà dei programmi di screening basati sul test HPV.

Monitoraggio e valutazione

Il GdL ha evidenziato l'importanza di monitorare attentamente l’impatto sui programmi di screening basati sul test HPV – incluse le fasi di triage, gli invii a colposcopia e i trattamenti – specialmente durante la transizione dallo screening basato sulla citologia. Il sistema europeo di garanzia della qualità (European Quality Assurance Scheme), attualmente in fase di sviluppo nell'ambito dell'iniziativa EC-CvC, svolgerà un ruolo centrale nel supportare i Paesi nel monitoraggio dell'attuazione della

presente raccomandazione, garantendo che i cambiamenti si basino su evidenze scientifiche e non comportino conseguenze indesiderate, come ad esempio l'insorgere di nuove disuguaglianze nell'accesso o negli esiti. Il GdL ha ribadito che il successo dell'attuazione non dipende solo dalle prestazioni del test, ma anche dal mantenimento di sistemi di monitoraggio solidi e flessibili, adeguati alle nuove realtà dei programmi di screening basati sul test HPV.

Priorità di ricerca

Il GdL ha individuato il monitoraggio della prevalenza degli specifici genotipi di HPV in questa fascia d'età come una priorità di ricerca. Tale aspetto assume crescente importanza man mano che un numero sempre maggiore di soggetti vaccinati raggiunge l'età prevista per lo screening.

Screening della popolazione di età compresa tra 30 e 50 anni

Pubblicato a: febbraio 2025

Quesito clinico

È opportuno utilizzare la citologia cervicale o il co-testing, rispetto al test di rilevamento dell'HPV, come test di screening primario per il tumore della cervice uterina in popolazioni asintomatiche di età compresa tra 30 e 50 anni?

Raccomandazioni adottate

Il Gruppo di Lavoro (GdL) EC-CvC raccomanda l'uso del test di ricerca dell'HPV per lo screening primario in popolazioni asintomatiche di età compresa tra 30 e 50 anni, nell'ambito di un programma di screening organizzato di popolazione (raccomandazione forte, elevata certezza delle evidenze).

Il Gruppo di Lavoro (GdL) EC-CvC raccomanda di non utilizzare la citologia cervicale per lo screening primario in popolazioni asintomatiche di età compresa tra 30 e 50 anni, nell'ambito di un programma di screening organizzato di popolazione (raccomandazione forte, elevata certezza delle evidenze).

Il Gruppo di Lavoro (GdL) EC-CvC raccomanda di non utilizzare il co-testing (combinazione di citologia cervicale e test di ricerca dell'HPV) per lo screening primario in popolazioni asintomatiche di età compresa tra 30 e 50 anni, nell'ambito di un programma di screening organizzato di popolazione (raccomandazione forte, bassa certezza delle evidenze).

Nota: Il GdL raccomanda inoltre di non avviare nuovi programmi basati sulla citologia o sul co-testing. I programmi esistenti basati su citologia o co-testing dovrebbero passare allo screening basato sull'HPV.

Sebbene esuli dall'ambito della linea guida, questa raccomandazione può essere presa in considerazione anche per programmi non organizzati e non basati sulla popolazione.

Giustificazione

La motivazione alla base della raccomandazione di preferire il test per la ricerca dell'HPV rispetto alla citologia cervicale e al co-test risiede nelle migliori prestazioni cliniche del test HPV; in particolare, la sua elevata sensibilità nell'individuare lesioni di alto grado consente una diagnosi e un trattamento più precoci delle lesioni precancerose. I test per la rilevazione dell'HPV sono considerati più efficaci della sola citologia nella prevenzione del tumore della cervice uterina, mentre presentano differenze trascurabili rispetto al co-test. Sebbene la citologia comporti un minor numero di invii a colposcopia, questo modesto vantaggio è controbilanciato da tassi di rilevamento inferiori e dal rischio di ritardi nel trattamento. La rilevazione dell'HPV offre maggiore efficacia e rapporto costo-efficacia, oltre a una crescente fattibilità e accettabilità in Europa. Al contrario, il co-test offre solo un vantaggio aggiuntivo trascurabile rispetto alla rilevazione dell'HPV, comportando al contempo un maggiore impiego di risorse e un incremento di procedure di follow-up non necessarie (ulteriori test, colposcopie e trattamenti).

L'equità ha rappresentato un aspetto fondamentale per il Gruppo di Lavoro (GdL), che ha sottolineato il potenziale dei test per la ricerca dell'HPV (inclusa la possibilità di auto-prelievo) nel migliorare l'accesso e ridurre le disparità.

Per la raccomandazione (i), che confronta la citologia con la rilevazione dell'HPV, il livello di certezza delle prove a sostegno della raccomandazione è risultato elevato.

Per la raccomandazione (ii), che confronta il co-test con i test per la rilevazione dell'HPV, la certezza delle prove è risultata bassa. Tuttavia, le evidenze hanno mostrato una bassa certezza riguardo ad effetti desiderabili trascurabili a fronte di effetti indesiderabili di entità moderata/elevata, con un bilancio netto sfavorevole; inoltre, gli elevati costi associati al co-test rendono tale intervento non conveniente in termini di rapporto costo-efficacia. Il GdL ha inoltre ritenuto che il co-test possa ridurre l'equità rispetto alla sola rilevazione dell'HPV, a causa della necessità di associarlo alla citologia cervicale, la quale potrebbe risultare meno accessibile per alcune fasce di popolazione.

Considerazioni sui sottogruppi

La presente raccomandazione si applica alla popolazione generale con cervice uterina e a rischio medio. Indicazioni specifiche per le popolazioni a rischio più elevato (immunodepresse) e più basso (vaccinate) saranno dettagliate in raccomandazioni successive.

Considerazioni per l'attuazione e la definizione delle politiche

Il Gruppo di Lavoro concorda sul fatto che garantire l'equità sia fondamentale per l'attuazione della presente raccomandazione nei programmi di screening. Inoltre, è necessario ampliare la definizione di equità per includere non solo le persone appartenenti a gruppi vulnerabili o a rischio, ma tutte quelle con cervice uterina non sottoposte a screening. Una futura sezione approfondirà gli aspetti programmatici relativi alle strategie di invito, concentrandosi su come diversi metodi possano migliorare la copertura e l'equità.

Il Gruppo di Lavoro sottolinea che, nell'attuazione della raccomandazione, occorre prestare attenzione alla garanzia della qualità nei laboratori HPV per assicurare l'affidabilità dei risultati dei test. Il sistema europeo di garanzia della qualità, attualmente in fase di sviluppo nell'ambito dell'iniziativa EC-CvC, affronterà molte delle questioni connesse al monitoraggio dell'attuazione della raccomandazione.

Monitoraggio e valutazione

Il Gruppo di Lavoro sottolinea l'importanza di monitorare attentamente l'impatto a valle dei programmi di screening basati sul test HPV – inclusi il triage, l'invio a colposcopia e i trattamenti – specialmente durante la transizione dallo screening basato sulla citologia. Il sistema europeo di garanzia della qualità, in fase di sviluppo nell'ambito dell'EC-CvC, svolgerà un ruolo centrale nel supportare i Paesi nel monitoraggio dell'attuazione della raccomandazione, garantendo che i cambiamenti si basino su evidenze scientifiche e non comportino conseguenze indesiderate, come ad esempio l'insorgere di nuove disuguaglianze nell'accesso o negli esiti.

Priorità di ricerca

Il Gruppo di Lavoro ha individuato nella ricerca volta a garantire un accesso equo allo screening della cervice uterina per questa fascia d'età una priorità di ricerca.

Avvio dello screening prima dei 25 anni di età

Data di emissione: febbraio 2025

Quesito clinico

Lo screening del tumore della cervice uterina nelle popolazioni asintomatiche dotate di cervice uterina dovrebbe essere avviato prima dei 25 anni utilizzando il test per la ricerca dell'HPV come test di screening primario, rispetto allo screening avviato a 25 anni?

Raccomandazione adottata

Il Gruppo di Lavoro (GdL) EC-CvC raccomanda di non effettuare lo screening del tumore della cervice uterina nelle popolazioni asintomatiche dotate di cervice uterina di età inferiore ai 25 anni, nell'ambito di un programma di screening organizzato di popolazione.

Nota: questa raccomandazione riguarda lo screening effettuato con qualsiasi test (inclusi i test di ricerca dell'HPV o la citologia cervicale).

Forza della raccomandazione

Raccomandazione forte

Bassa certezza delle evidenze

Giustificazione

La motivazione generale alla base della raccomandazione contraria allo screening nelle popolazioni dotate di cervice uterina di età inferiore ai 25 anni risiede nella bassa prevalenza della malattia in questa fascia d'età in tutta Europa. Né la citologia cervicale né il test di ricerca dell'HPV rappresenterebbero un metodo di screening appropriato

per questa fascia d'età. Sebbene la citologia possa comportare un minor numero di invii a colposcopia e un rischio potenzialmente inferiore di parto pretermine, la sua efficacia nel ridurre l'incidenza e la mortalità per tumore della cervice uterina è probabilmente significativamente inferiore rispetto a quella dello screening basato sull'HPV. Data la bassissima incidenza del tumore della cervice uterina in questa fascia d'età, il rapporto complessivo tra benefici e rischi non giustifica l'attivazione dello screening, nemmeno con la citologia cervicale. Inoltre, il GdL ha ritenuto che l'aumento della copertura vaccinale contro l'HPV ridurrà ulteriormente l'incidenza del tumore della cervice uterina nelle fasce d'età più giovani, rendendo lo screening prima dei 25 anni ancora meno giustificabile nel prossimo futuro in molti paesi dell'UE.

È stata formulata una raccomandazione forte a fronte di evidenze a bassa certezza; tale scelta è giustificata dal fatto che l'incidenza del tumore della cervice uterina nelle popolazioni di età inferiore ai 25 anni è basso, mentre il rischio di danni derivanti da sovratrattamento – inclusi tassi più elevati di parto pretermine – è considerevole (a fronte di un beneficio incerto, vi è un danno certo). Inoltre, lo screening in questa fascia d'età comporta costi sanitari elevati dovuti a test, colposcopie, procedure di follow-up e trattamenti, senza apportare significativi vantaggi in termini di salute.

Considerazioni sui sottogruppi

La presente raccomandazione si applica alla popolazione generale con cervice uterina a rischio medio. Indicazioni specifiche sia per le popolazioni a rischio più elevato (immunodepresse) sia per quelle a rischio più basso (vaccinate) saranno dettagliate in raccomandazioni successive.

Considerazioni per l'attuazione e la definizione delle politiche

Il Gruppo di Lavoro (GdL) raccomanda di eliminare gradualmente lo screening nelle fasce di età più giovani. È importante affrontare le idee errate diffuse tra i cittadini e gli operatori sanitari, spiegando i benefici trascurabili e i potenziali danni significativi associati allo screening prima dei 25 anni. I Paesi che dispongono già di programmi di screening precoce dovrebbero riesaminare le proprie politiche per eliminare gradualmente lo screening prima dei 25 anni e riallocare le risorse al fine di migliorare la copertura nelle fasce di età più avanzate, dove l'incidenza di lesioni precancerose e tumori è maggiore.

Monitoraggio e valutazione

È necessario potenziare i sistemi di raccolta dati per monitorare la partecipazione allo screening, la prevalenza dell'HPV e gli esiti a lungo termine. La capacità di collegare i dati vaccinali a quelli dello screening rivestirà grande importanza nel prossimo futuro. Il Sistema Europeo di Garanzia della Qualità (European Quality Assurance Scheme), attualmente in fase di sviluppo nell'ambito dell'iniziativa EC-CvC, svolgerà un ruolo centrale nel supportare i Paesi nel monitoraggio dell'attuazione della presente raccomandazione, garantendo che i cambiamenti si basino su evidenze scientifiche e non comportino conseguenze indesiderate. Il GdL sottolinea che il successo dell'attuazione dipende dal mantenimento di sistemi di monitoraggio solidi e flessibili, in grado di riflettere le nuove caratteristiche dei programmi di screening basati sul test HPV.

Priorità di ricerca

Il GdL ha individuato le seguenti priorità di ricerca:

- Ricerca sull'impatto di un'elevata copertura vaccinale contro l'HPV sulle lesioni precancerose e sui tumori della cervice uterina nelle popolazioni più giovani;
- Ricerca sull'impatto della mancata effettuazione dello screening prima dei 25 anni in termini di diagnosi di tumore o di casi non rilevati;
- Ricerca sullo screening personalizzato basato sulla storia vaccinale e sullo stato HPV;
- Ricerca sulla percezione delle persone partecipanti allo screening e degli operatori sanitari in merito alla rimozione dello screening precoce.

Prosecuzione dello screening fino all'età di 64 anni

Data di emissione: febbraio 2025

Quesito clinico

È opportuno utilizzare il test di ricerca dell'HPV fino ai 64 anni, anziché fino ai 50 anni, come test primario per lo screening del tumore della cervice uterina in popolazioni asintomatiche dotate di cervice?

Raccomandazione adottata

Il Gruppo di Lavoro (GdL) EC-CvC raccomanda di proseguire lo screening del tumore della cervice uterina mediante test di ricerca dell'HPV fino ai 64 anni, anziché interromperlo a 50 anni, nelle popolazioni asintomatiche dotate di cervice, nell'ambito di un programma di screening organizzato di popolazione.

Nota: i benefici netti possono variare in base alla storia di screening e al tipo di test utilizzato.

Forza della raccomandazione

Raccomandazione forte

Certezza delle evidenze moderata

Giustificazione

La raccomandazione forte di proseguire lo screening basato sull'HPV fino ai 64 anni, anziché interromperlo a 50 anni, è giustificata dall'elevato carico di malattia in questa fascia d'età, dall'aspettativa di vita media e dalla possibilità di prevenire casi di tumore della cervice uterina. Ampi studi osservazionali dimostrano che un numero

significativo di casi di CIN2+ e di tumore della cervice viene rilevato in individui di età superiore ai 50 anni. I benefici della prosecuzione dello screening fino ai 64 anni possono essere particolarmente rilevanti per gli individui precedentemente sottoposti a screening citologico o che hanno ricevuto uno screening insufficiente.

Considerazioni sui sottogruppi

La presente raccomandazione si applica alla popolazione generale dotata di cervice a rischio medio. Il GdL riconosce che la popolazione generale nelle fasce d'età più avanzate previste per lo screening è eterogenea in termini di rischio di tumore della cervice, a causa delle diverse storie di screening. Ciò include individui che hanno saltato uno o più controlli di routine, soggetti precedentemente trattati per lesioni CIN2+ e altri con risultati costantemente negativi. Raccomandazioni specifiche basate sulla storia di screening individuale saranno oggetto di un quesito distinto.

Considerazioni per l'attuazione e la definizione delle politiche

Il Gruppo di Lavoro (GdL) sottolinea l'importanza di gestire con attenzione la transizione dai programmi di screening basati sulla citologia a quelli basati sul test HPV, in particolare per quanto riguarda i percorsi di triage, gli invii a colposcopia e le decisioni terapeutiche. È necessario tenere conto del numero di esami colposcopici non soddisfacenti e delle conseguenti decisioni terapeutiche, che potrebbero comportare un aumento degli effetti indesiderati nella popolazione più anziana. Il successo dell'attuazione dipenderà dalla capacità di adattare i percorsi clinici in modo da ridurre al minimo i rischi. Il GdL evidenzia che un'attuazione efficace richiede il mantenimento di sistemi di monitoraggio solidi e flessibili, in grado di riflettere le nuove caratteristiche dei programmi di screening basati sul test HPV.

Monitoraggio e valutazione

Il monitoraggio continuo dei programmi di screening che utilizzano il test HPV è fondamentale per individuare e gestire eventuali conseguenze impreviste, tra cui l'aumento dei tassi di colposcopia, gli esiti dei trattamenti e le potenziali disuguaglianze nell'accesso o nei risultati.

Il Sistema Europeo di Garanzia della Qualità, attualmente in fase di sviluppo nell'ambito dell'iniziativa EC-CvC, svolgerà un ruolo centrale nel supportare i Paesi nel monitoraggio dell'attuazione della presente raccomandazione, garantendo che i cambiamenti si basino su evidenze scientifiche e non portino a conseguenze indesiderate.

Il GdL ribadisce che il successo dell'attuazione dipende dal mantenimento di sistemi di monitoraggio solidi e flessibili, capaci di riflettere le nuove realtà dei programmi di screening basati sul test HPV.

Priorità di ricerca

Il GdL ha individuato la necessità di ulteriori evidenze per valutare i benefici e i rischi dello screening del tumore della cervice uterina in questa fascia d'età, in particolare nelle popolazioni sottoposte a cicli ripetuti di test HPV.

Prosecuzione dello screening oltre i 65 anni di età

Data di emissione: febbraio 2025

Quesito clinico

È opportuno utilizzare il test per la ricerca dell'HPV fino ai 69 anni, rispetto ad utilizzarlo fino ai 64 anni, come test di screening primario per il tumore della cervice uterina in popolazioni asintomatiche dotate di cervice?

Raccomandazione adottata

Il Gruppo di Lavoro (GdL) EC-CvC suggerisce di non effettuare lo screening del tumore della cervice uterina mediante test per la ricerca dell'HPV in popolazioni asintomatiche dotate di cervice di età pari o superiore a 65 anni, nell'ambito di un programma di screening organizzato di popolazione.

Nota: La presente raccomandazione non si applica agli individui che non sono stati sottoposti a screening con test per la ricerca dell'HPV negli ultimi 10 anni o a individui mai sottoposti a screening.

Forza della raccomandazione

Raccomandazione condizionata

Bassa certezza delle evidenze

Giustificazione

Il GdL fonda questa raccomandazione sui limitati benefici aggiuntivi che un ulteriore ciclo di screening potrebbe apportare in questa fascia d'età. Il GdL sottolinea che, in una popolazione regolarmente sottoposta a screening, la probabilità di individuare nuove lesioni CIN2+ in questa fascia d'età è bassa e che, considerando il numero complessivo di anni di vita guadagnati, lo screening a 65 anni o oltre non risulta economicamente vantaggioso. Tenendo conto sia dell'aspettativa di vita media in Europa (83 anni) sia della storia naturale delle lesioni CIN2+, il GdL ha inoltre valutato come rilevante la mortalità competitiva per altre cause, a sostegno della raccomandazione secondo cui i benefici dello screening sarebbero limitati a partire dai 65 anni. I rischi associati al trattamento delle lesioni precancerose della cervice possono essere elevati in questa fascia d'età.

Considerazioni sui sottogruppi

La presente raccomandazione si applica alla popolazione generale dotata di cervice a rischio medio. Indicazioni specifiche per le popolazioni a rischio più elevato (immunodepresse) e più basso (vaccinate) saranno dettagliate in raccomandazioni successive.

Considerazioni per l'attuazione e la definizione delle politiche

Il Gruppo di lavoro sottolinea che un'attuazione efficace dipende dal mantenimento di sistemi di monitoraggio solidi e adattabili che riflettano le nuove realtà dei programmi di screening basati sul test HPV.

Monitoraggio e valutazione

Il Gruppo di lavoro ha evidenziato l'importanza di monitorare attentamente l'impatto dei programmi di screening basati sull'HPV, soprattutto durante la transizione dallo screening basato sulla citologia. Il Sistema europeo di garanzia della qualità, attualmente in fase di sviluppo nell'ambito del programma EC-CvC, svolgerà un ruolo centrale nel supportare i Paesi nel monitoraggio dell'attuazione di questa raccomandazione, garantendo che i cambiamenti siano basati su evidenze scientifiche e non comportino conseguenze indesiderate. Il Gruppo di lavoro ha ribadito che un'attuazione efficace dipende dal mantenimento di sistemi di monitoraggio solidi e adattabili che riflettano le nuove realtà dei programmi di screening basati sul test HPV.

Priorità di ricerca

Il gruppo di lavoro EC-CvC ha preso in considerazione le seguenti priorità di ricerca:

• Valutazione dei benefici e dei rischi di diverse età di interruzione dello screening utilizzando dati osservazionali stratificati per età, in particolare nelle popolazioni con più cicli di test HPV;

• Valutazione dei rischi di trattamento e sovratrattamento specifici per età, in particolare negli individui di età pari o superiore a 65 anni;

• Fattibilità ed efficacia dell'adattamento dell'interruzione dello screening in base alla storia dello screening piuttosto che a un'età fissa;

• Comprensione della storia naturale della CIN3+ negli individui anziani, compreso il rischio di progressione rispetto alla mortalità concorrente;

• Comprensione delle dinamiche dell'HPV e delle infezioni persistenti negli individui anziani, nel contesto dell'aumento dell'aspettativa di vita e della precedente esposizione allo screening;

• Valutazione dell'equità e degli esiti dello screening di recupero nelle popolazioni precedentemente sotto-screenate;

• Valutazione degli esiti della colposcopia specifici per età, comprese le procedure insoddisfacenti, gli interventi successivi e i danni correlati al trattamento.

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

Raccomandazioni su età della popolazione target e test primario da

utilizzare per lo screening cervicale – Adozione linee guida europee 2025

Allegato 3 – *EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK ED EVIDENZE SCIENTIFICHE DI CONTESTO PER L'ADOZIONE*

QUESTION

Should cervical cytology starting at 25 years vs. HPV detection test starting at 25 years be used for the primary screening test for cervical screening in asymptomatic populations with cervix?	
POPULATION:	Asymptomatic populations with cervix
INTERVENTION:	cervical cytology starting at 25 years
COMPARISON:	HPV detection test starting at 25 years
MAIN OUTCOMES:	1. Death from cervical cancer 2. Diagnosis of cervical cancer 3. Detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and above (CIN2+) 4. Recall for assessment (colposcopy/screening test at a shorter interval) 5. Quality of life 6. Overdiagnosis 7. Precancer treatments 8. Major adverse events (direct consequence of precancer treatment) 9. HPV infection 10. Preterm birth (PTB) First-round screening refers to the initial round of testing in a population. High detection rates suggest the presence of previously undiagnosed disease. Second-round screening reflects follow-up testing after an initial negative result. Lower detection rates in this round typically suggest effective earlier screening and a lower current risk in the population. Outcomes can be considered desirable or undesirable depending on the direction of the association. For example, if an intervention leads to fewer follow-up procedures, this may be seen as a desirable effect from an individual's perspective. Conversely, if it results in lower detection of disease, this may indicate reduced effectiveness, which would be considered undesirable. The overall net benefit of an intervention is determined by weighing these desirable and undesirable effects against each other. In this document, we use inclusive language (for example, individuals with cervix, populations with cervix) unless referencing an original study.
SETTING:	EUROPEAN UNION (EU)
PERSPECTIVE:	POPULATIONIn this question, we focus on the asymptomatic general (unvaccinated) population with a cervix. A separate recommendation will address vaccinated cohorts or populations. Since all EU countries have implemented vaccination programmes, the earliest beginning in 2008 and targeting birth cohorts in the 1990s, vaccinated cohorts are reaching screening age. As a result, the general population is becoming increasingly heterogeneous, with fully

	vaccinated, partially vaccinated and unvaccinated individuals. This shift in HPV vaccination status needs to be carefully considered when determining age to initiate screening as well as screening strategies, since the risk of cervical cancer in the younger age groups is decreasing. The impact of screening is recognised to be highly dependent on the coverage of the populations targeted with the vaccine.
BACKGROUND:	This recommendation builds on PICO 1-2 recommendations.
CONFLICT OF INTERESTS:	Conflicts of interest (CoI) for all EC-CvC WG and topic-specific group members were assessed and managed by the International Agency for Research on Cancer following an established procedure in line with the institutional rules. Participation of individual members in the development of the recommendations was restricted based on the CoI disclosure. For this particular question, Marc Arbyn was recuse from voting because he contributed to the systematic reviews.

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Cervical cancer incidence among females aged 25–29 years varies considerably across Europe. In 2022, crude incidence rates for females aged 25-29 years in the EU ranged from 12.9 per 100,000 in Portugal to just 3.7 per 100,000 in Spain (1). These differences highlight the importance of early screening policies on the age to start screening in Europe. The second edition of the European Guidelines on Quality Assurance in Cervical Cancer Screening (2008) recommended not starting HPV detection test below age 30 years. In younger individuals, HPV infections and CIN1/CIN2 lesions often resolve on their own, making early screening more likely to identify lesions that won't progress to cancer (2). However, new research evidence has been accumulated since then with publication of the results of several randomised controlled trials (RCTs). Some of the EU Member States initiate screening at 25 years, mostly with cytology. This variation balances early detection of precancerous lesions and the risk of overdiagnosis and unnecessary treatment, especially for CIN2 lesions.	**The EC-CvC WG has prioritised the question, for inclusion in the European Cervical Cancer Prevention Guidelines:** *Should cervical cytology starting at 25 years vs. HPV detection test starting at 25 years be used as the primary screening test for cervical screening in asymptomatic populations with cervix*
ADOLOPMENT		
	Attualmente il programma di screening della cervice uterina in Italia prevede l'uso della citologia con intervallo triennale dai 25 anni ai 30 o 35 anni a seconda delle regioni.	

Nel caso delle regioni che hanno introdotto l'HPV dai 30 anni, il passaggio ad HPV per tutte le donne comporterebbe dunque la transizione da uno schema con due Pap test, uno a 25 e uno a 28 anni, seguiti da un test HPV a 31, ad uno schema con un test HPV a 25 e un test HPV a 30.
Nel caso di regioni che hanno introdotto il test HPV a partire dai 34 anni, il passaggio ad HPV per tutta la popolazione target comporterebbe la transizione da uno schema con tre Pap test, a 25, 28 e 31, seguiti da un test HPV a 34 anni a uno schema con tre test HPV a 25, 30 e 35 anni.
Per quantificare l'entità del problema di salute, sono stati utilizzati i dati degli unici due registri tumori che erano accessibili alla PRU per analisi ad hoc. L'incidenza di cancri della cervice uterina nella fascia di età interessata al cambiamento è riportata nella tabella sottostante, che riporta l'incidenza di cancri della cervice uterina nel Veneto dal 2012 al 2021 per le fasce di età 25-29 e 30-31 e dà una quantificazione del rischio residuale in questa fascia d'età con i protocolli attuali. L'incidenza è sotto la soglia dell'eliminazione fino ai 29 anni (4/100.000), mentre la supera a 30-31 anni.

Incidenza Ca cervice uterina, Veneto anni 2012-2021:

pop donne 25-31	Popolazione media nel periodo	Casi	Tasso per 100.000
25-29	120.000	35	2.9
30-31	47.644	27	5.3

La tabella sottostante riporta la distribuzione di cancri per anno di età alla diagnosi in provincia di Reggio Emilia (popolazione residente circa 530.000, con una popolazione media per anno di età nel periodo pari a 3.500). Si vede il picco di incidenza a 31 anni, età in cui a partire dal 2018, le donne effettuano il primo test HPV nella vita. Questo andamento suggerisce che vi sono cancri attualmente non prevenuti o comunque non identificati dai due Pap test che le donne effettuano nella fascia di età 25-30 anni secondo gli attuali protocolli di screening.

Numero di cancri della cervice registrati nel periodo 1996 - 2024 dal registro di Reggio Emilia per anno di età.

periodo 1996-2024	
età alla diagnosi	**n**
23	1
25	2
27	3
29	4
30	2
31	10
32	5
33	8
34	9

	Inoltre, le donne sono invitate a 25 anni se non vaccinate o vaccinate dopo i 15 anni e a 30 se vaccinate prima dei 15 anni. Questo nuovo protocollo è già attivo per la maggior parte delle donne in Italia (circa il 60% della popolazione target degli screening). Per le donne vaccinate, lo screening sarà in ogni caso con test HPV a partire dai 30 anni. La presente raccomandazione avrà effetto principalmente sulle donne non vaccinate e in modo residuale sulle donne vaccinate nelle regioni che attualmente iniziano lo screening con HPV a 35 anni.	

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ● Varies ○ Don't know	The evidence from RCTs indicates that starting screening with cervical cytology at age 25 years followed by HPV detection test at age 30 years, compared with starting at age 25 years with HPV detection test, reduces recalls for colposcopy (relative risk (RR) 0.27) and may reduce recalls for new tests (RR 0.40). This corresponds to 10 980 fewer colposcopy recalls and 5388 fewer new test recalls per 100 000 individuals screened. The certainty of evidence is rated as moderate for colposcopy recalls and low for new test recalls due to issues of indirectness and risk of bias. The evidence from observational studies indicates that starting screening with cervical cytology at age 25 years followed by HPV detection test at age 30 years, compared with starting at age 25 years with HPV detection test, may result in more recalls for colposcopy (RR 1.38, 95% confidence interval (CI) 1.11 to 1.71), corresponding to 2796 more recalls per 100 000 individuals screened. The certainty of evidence is rated as moderate for referrals to colposocpy due to concerns about indirectness regarding included age-groups. The differences in effects between the RCTs and observational studies is likely due to differences in the triage strategies used. **Randomized control trials** No evidence was found relating to the following outcomes: • Death from cervical cancer: mortality • Diagnosis of cervical cancer: second-round screening • Quality of life • Overdiagnosis of CIN2, CIN3 and AIS • Pre-cancer treatments • Major adverse events (direct consequence from precancer treatment) • HPV infection • Pre-term birth (PTB)	**EC-CvC WG judgement:** **cervical cytology starting at age 25 years vs HPV detection test starting at age 25 years** – *because the impact on colposcopy referrals is highly dependent on the triage strategies employed, the desirable effect of cytology in reducing referrals compared with HPV detection test was considered variable.* The EC-CvC WG agreed that primary screening with cervical cytology results in substantially fewer colposcopy referrals than with HPV detection test (without triaging), although this effect may vary depending on triage strategies and screening protocols. Evidence from RCTs showed fewer colposcopy recalls (RR

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
				Risk with HPV detection test starting at 25 years	Risk difference with cervical cytology starting at 25 years
Diagnosis of cervical cancer: first-round screening	40912 (1 RCT)[1]	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c]	**RR 2.00** (0.18 to 22.06)	Study population	
				5 per 100.000	**5 more per 100.000** (4 fewer to 103 more)
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 and above (CIN2+): first-round screening	55755 (3 RCTs)[1,2,3]	⨁⨁⨁◯ Moderate[b,d]	**RR 0.42** (0.23 to 0.75)	Study population	
				1357 per 100.000	**787 fewer per 100.000** (1045 fewer to 339 fewer)
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 and above (CIN2+): second-round screening	14624 (2 RCTs)[2,3]	⨁⨁⨁⨁ High	**RR 2.26** (1.29 to 3.95)	Study population	
				236 per 100.000	**298 more per 100.000** (69 more to 697 more)
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 and above (CIN3+): first-round screening	56117 (3 RCTs)[1,2,3]	⨁⨁⨁◯ Moderate[b]	**RR 0.46** (0.27 to 0.80)	Study population	
				452 per 100.000	**244 fewer per 100.000** (330 fewer to 90 fewer)
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 and above (CIN3+): second-round screening	14653 (2 RCTs)[2,3]	⨁⨁⨁⨁ High	**RR 3.66** (1.50 to 8.91)	Study population	
				83 per 100.000	**221 more per 100.000** (42 more to 659 more)
Recall for assessment: colposcopy	12574 (1 RCT)[4]	⨁⨁⨁◯ Moderate[b]	**RR 0.27** (0.24 to 0.32)	Study population	
				15.041 per 100.000	**10.980 fewer per 100.000** (11.432 fewer to 10.228 fewer)
Recall for assessment: new test	38560 (1 RCT)[1]	⨁⨁◯◯ Low[a,b]	**RR 0.40** (0.36 to 0.43)	Study population	
				8981 per 100.000	**5388 fewer per 100.000** (5748 fewer to 5119 fewer)

1. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, Laurila P, Tarkkanen J, Anttila A. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. BMJ. 2012 Nov 29;345:e7789.
2. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2010 Mar;11(3):249-57.
3. Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, Smith LW, Cook D, Gondara L, Ceballos K, Quinlan D, Lee M, Martin RE, Gentile L, Peacock S, Stuart GCE, Franco EL, Coldman AJ. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing

0.27, 95% CI 0.24–0.32) in those aged 25-29 years when screening with cervical cytology compared with HPV detection test. However, the referrals resulting with HPV detection test can be reduced by effective triage strategies. Unpublished findings from Arbyn et al. (see supporting materials) provide additional evidence for this effect.

<u>Modelling studies</u>

Modelling studies predicted clinical events from different settings (i.e. countries, regions) with disparate baseline risks.

We attempted to roughly standardise the absolute benefit and harm estimates across settings by:

- first, calculating the ratio of the number of events between the intervention and comparison arms as a 'risk ratio'
- second, using the estimates from a model conducted in a European setting

on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Jul 3;320(1):43-52. doi: 10.1001/jama.2018.7464. Erratum in: JAMA. 2018 Dec 4;320(21):2273.

4. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Minucci D, Naldoni C, Rizzolo R, Schincaglia P, Volante R, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J, Segnan N; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. J Natl Cancer Inst. 2008 Apr 2;100(7):492-501.

a. Downgraded one level for ROB due to biases arising from the randomization process and also missing outcome data
b. Downgraded one level for indirectness due to the age range being 25-34, instead of the PICO age 25-29
c. Downgrade one level for imprecision as crosses the null value and has an absolute effect of both fewer and more cases.
d. Downgraded one level for unexplained statistical heterogeneity

Observational studies

No evidence was found relating to the following outcomes:

- Death from cervical cancer: mortality
- Quality of life
- Overdiagnosis of CIN2, CIN3 and AIS
- Pre-cancer treatments
- Major adverse events (direct consequence from precancer treatment)
- HPV infection
- Pre-term birth (PTB)

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
				Risk with starting with HPV detection test at 25 years	Risk difference with starting with cervical cytology at 25 years
Diagnosis of cervical cancer: first-round screening	173229 (1 non-randomised study)[1]	⨁◯◯◯ Very low[a]	**RR 0.60** (0.45 to 0.81)	Study population	
				136 per 100.000	**55 fewer per 100.000** (75 fewer to 26 fewer)
Diagnosis of cervical cancer: second-round screening	69927 (1 non-randomised study)[1]	⨁◯◯◯ Very low[a]	**RR 11.76** (1.58 to 87.40)	Study population	
				4 per 100.000	**43 more per 100.000** (2 more to 344 more)

as a proxy parameter for baseline risk (a procedure similar to translating empirical studies to another setting)

- third, applying the 'risk ratio' to our selected baseline risk from the most direct model.

A modelling study (3) based on the Canadian context estimated the effects of each strategy solely in terms of the incremental impact relative to the current programme (cytology every 3 years starting at age 25 years). Using baseline risk data for Canada, the study estimated that, in their simulated population, beginning screening with cervical cytology at age 25years and switching to HPV detection test at age 30 years would increase the number of colposcopies compared with starting HPV detection test at age 30 years.

Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 and above (CIN2+): first-round screening	206203 (2 non-randomised studies)[1,2]	⨁◯◯◯ Very low[a]	**RR 0.64** (0.58 to 0.71)	Study population	
				5781 per 100.000	**2081 fewer per 100.000** (2428 fewer to 1676 fewer)
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 and above (CIN2+): second-round screening	68905 (1 non-randomised study)[1]	⨁◯◯◯ Very low[a]	**RR 2.39** (2.05 to 2.79)	Study population	
				795 per 100.000	**1105 more per 100.000** (835 more to 1423 more)
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 and above (CIN3+): first-round screening	209466 (2 non-randomised studies)[1,2]	⨁◯◯◯ Very low[a]	**RR 0.66** (0.63 to 0.70)	Study population	
				3644 per 100.000	**1239 fewer per 100.000** (1348 fewer to 1093 fewer)
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 and above (CIN3+): second-round screening	69292 (1 non-randomised study)[1]	⨁◯◯◯ Very low[a]	**RR 3.48** (2.79 to 4.34)	Study population	
				364 per 100.000	**902 more per 100.000** (651 more to 1215 more)
Recall for assessment: colposcopy	51646 (2 non-randomised studies)[2,3]	⨁◯◯◯ Very low[a,b]	**RR 1.38** (1.11 to 1.71)	Study population	
				7358 per 100.000	**2796 more per 100.000** (809 more to 5224 more)

1. Rebolj M, Mathews CS, Pesola F, Castañon A, Kitchener H; HPV Pilot Steering Group. Acceleration of cervical cancer diagnosis with human papillomavirus testing below age 30: Observational study. Int J Cancer. 2022 May 1;150(9):1412-1421.
2. Feldstein O, Gali-Zamir H, Schejter E, Feinberg T, Yehuda-Shnaidman E, Bornstein J, Levy T. High-risk HPV testing vs liquid-based cytology for cervical cancer screening among 25- to 30-year-old women: A historical cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2023 Feb;102(2):226-233.
3. Bergengren L, Ryen L, Flodström C, Fadl H, Udumyen R, Karlsson MG, Helenius G. Effectiveness and costs of an implemented primary HPV cervical screening programme in Sweden - A population based cohort study. Prev Med Rep. 2021 Dec 23;25:101675.

a. Downgraded one level for ROB due to moderate risk of bias from confounding and missing data
b. Downgraded one level for unexplained statistical heterogeneity

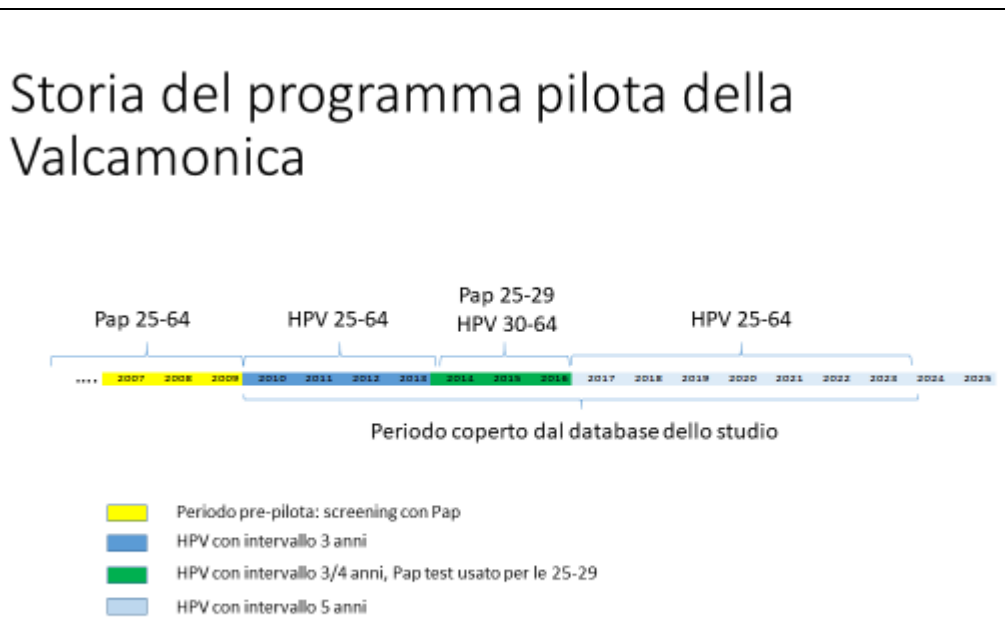
Modelling studies

No modelling evidence was found relating to the following outcomes:

- Diagnosis of cervical cancer: first-round screening
- Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 and above (CIN3+)
- Quality of life
- Overdiagnosis of CIN2, CIN3 and AIS
- Pre-cancer treatments
- Major adverse events (direct consequence from precancer treatment)
- HPV infection
- Pre-term birth (PTB)

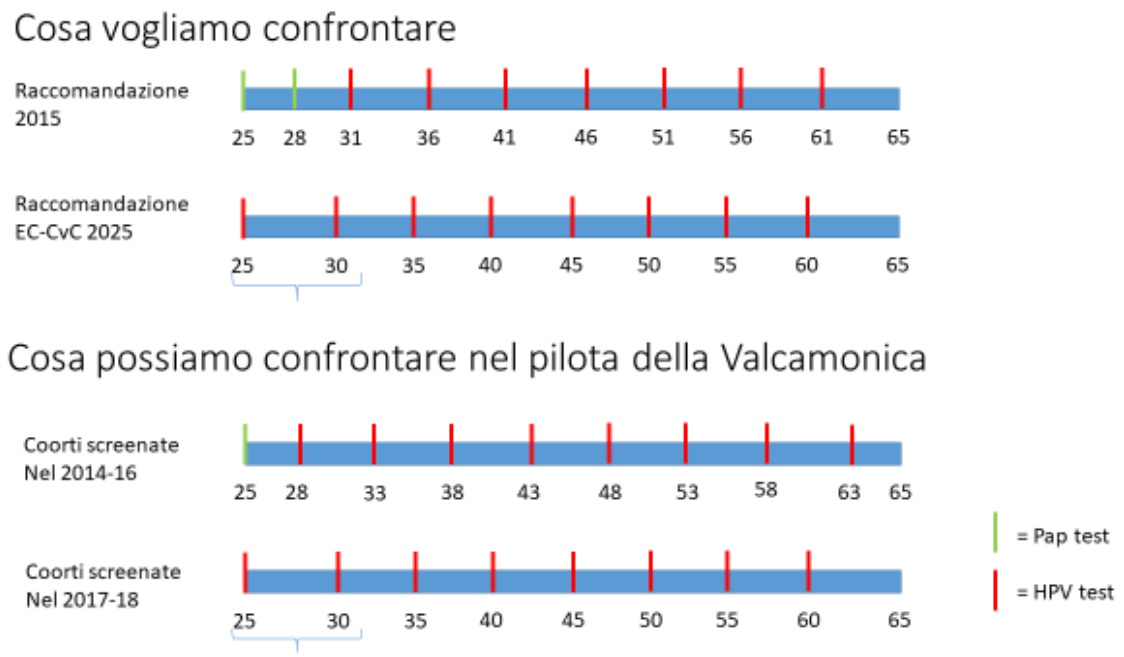
Outcomes	№ of studies	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
				Risk with starting with HPV detection test at 25 years	Risk difference with starting with cervical cytology at 25 years
Death from cervical cancer: mortality assessed with: Lifetime, 100% adherence	1 non-randomised study[1,a]	⨁⨁◯◯ Low[b,c,d]	**RR 1.00** (1.00 to 1.01)	Low	
				89 per 100.000[2,e]	**0 fewer per 100.000** (0 fewer to 1 more)
Diagnosis of cervical cancer: second-round screening assessed with: Lifetime, 100% adherence	1 non-randomised study[1,a]	⨁◯◯◯ Very low[b,c,d,f]	**RR 0.99** (0.98 to 1.00)	Low	
				283 per 100.000[2,e]	**3 fewer per 100.000** (6 fewer to 0 fewer)
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 and above (CIN2+) assessed with: Lifetime, 100% adherence	1 non-randomised study[1,a]	⨁⨁◯◯ Low[b,c,d]	**RR 1.04** (1.03 to 1.04)	Low	
				5840 per 100.000[2,e]	**234 more per 100.000** (175 more to 234 more)
Recall for assessment (colposcopy) assessed with: Lifetime, 100% adherence	1 non-randomised study[1,a]	⨁⨁⨁◯ Moderate[b,g]	**RR 1.16** (1.15 to 1.17)	Low	
				38.430 per 100.000[2,e]	**6149 more per 100.000** (5764 more to 6533 more)
Quality of life –quality-adjusted life years (QALYs) assessed with: Lifetime, 100% adherence	1 non-randomised study[1,a]	⨁⨁◯◯ Low[b,c,d]	**RR 1**	Low	
				14.007 per 100.000[2,e]	**0 fewer per 100.000**
Life years (LYs) assessed with: Lifetime, 100% adherence	1 non-randomised study[1,a]	⨁⨁◯◯ Low[b,c,d]	**RR 1**	Low	
				14.000 per 100.000[2,e]	**0 fewer per 100.000**

	1. 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. 2. Naber SK, de Kok IM, Matthijsse SM, van Ballegooijen M. The potential harms of primary human papillomavirus screening in over-screened women: a microsimulation study. Cancer Causes Control. 2016 Apr;27(4):569-81 a. Microsimulation models b. Models had adequate credibility of model development including calibration, internal validation and cross-validation. c. Downgraded two levels due to the risk of bias of the bodies of evidence that informed the input parameters. The model relies on estimates of each test's accuracy, incidence/prevalence of pre-malignant lesions and transmission dynamic of HPV infection at different age groups, and assumptions about the rate of progression of adenomas. d. The estimates represent the predicted effects of the screening strategy with different periodicities, but the results indicate effects in the same direction. e. Baseline risk was estimated from predicted events in a modeling study based on the context of the Netherlands, for the most common screening strategy in Europe (primary HPV screening with cytology triage at age 30) in an unvaccinated population, using European coverage data. f. Imprecision in the effects of across estimations and models not fully explained by differences in diagnostic pathways or input parameters g. Downgraded one level due to the risk of bias of the bodies of evidence that informed the input parameters.	
ADOLOPMENT		
	Il panel nella prima riunione plenaria ha segnalato due studi Italiani che possono essere informativi in termini di confronto di colposcopie necessarie e di detection rate per i due interventi a confronto e ha dato mandato all'ERT di chiedere agli autori di produrre i dati necessari per confrontare l'invio cumulativo in colposcopia e la detection rate cumulativa. Gli studi sono il pilota della Valcamonica (Pasquale et al 2015 e 2020) e il trial HPV Giovani condotto a Torino (dati presentati a convegni ma non pubblicati). Da una revisione rapida della letteratura, non sono emersi altri studi potenzialmente informativi condotti in Italia. **1-PROGRAMMA PILOTA DELLA VALCAMONICA:**	Il panel fa presente che, alla luce dei risultati della seconda fase di NTCC, un differenziale di detection rate, soprattutto per CIN2, troppo alto a favore del test HPV dovrebbe essere considerato come un risultato non necessariamente positivo, in quanto potrebbe comportare un aumento del trattamento di lesioni regressive, non clinicamente rilevanti. Questo sarebbe



A partire dal 2010, il periodo copre 3 round consecutivi con test HPV, con alcune variazioni:
-come indicato nella figura, l'intervallo di screening è progressivamente passato da 3 a 5 anni;
-fino al 2014 il test HPV è stato utilizzato per tutte le donne 25-64 anni. Per il periodo 2014-2016, per le donne 25-29 è stato usato il Pap Test (a seguito delle raccomandazioni del 2013 che prevedevano il test HPV a partire dai 30 anni). Successivamente, è stato ripreso il progetto pilota, con test HPV anche per le 25enni. Questo permette di fare un confronto fra 2014-2016 (PT a 25 e HPV a 28) e 2017-2018 (test HPV da 25 anni ogni 5 anni, come previsto dalle nuove LLGG).
I dati presentati sono stati pubblicati in due manoscritti (Pasquale et al, 2015; 2020), un terzo articolo è stato sottoposto per la pubblicazione; i dati presentati in questa sezione sono in gran parte presenti nelle pubblicazioni, eccetto il numero di colposcopie cumulativo. Il database dello studio permette di aggiornare le analisi fino al 2023.

un effetto indesiderato per le donne. Al contrario, un aumento di detection rate contenuto e nell'ordine di quanto trovato nelle fasce di età >30 anni (fra il 25 e il 65% in più dai trial europei), può essere considerato un effetto positivo. Questa valutazione viene dalle evidenze che l'anticipazione della diagnosi di queste lesioni comporta la prevenzione di cancri invasivi, mentre non si è osservato un aumento delle lesioni preinvasive trattate, quando si considerano anche i round successivi. L'impatto sull'invio in colposcopia è altamente dipendente dalla strategia di triage utilizzata, e la capacità della citologia di ridurre l'impatto è molto variabile. I dati considerati da EC-CvC (in particolare, lo studio pilota osservazionale inglese) sulla detection rate mostrano che per i cancri la citologia ne trova meno al primo round e di più al secondo, e che lo stesso vale per le lesioni CIN2+ e CIN3+. Ciò avviene anche nei due studi italiani. Negli studi italiani non si vede un minor

		invio in colposcopia con la citologia. Sulla base delle evidenze presentate, il panel conferma il giudizio di: **Varies** **Anche se nota che nel contesto dei due studi italiani gli effetti indesiderati considerati non si sono verificati affatto.**

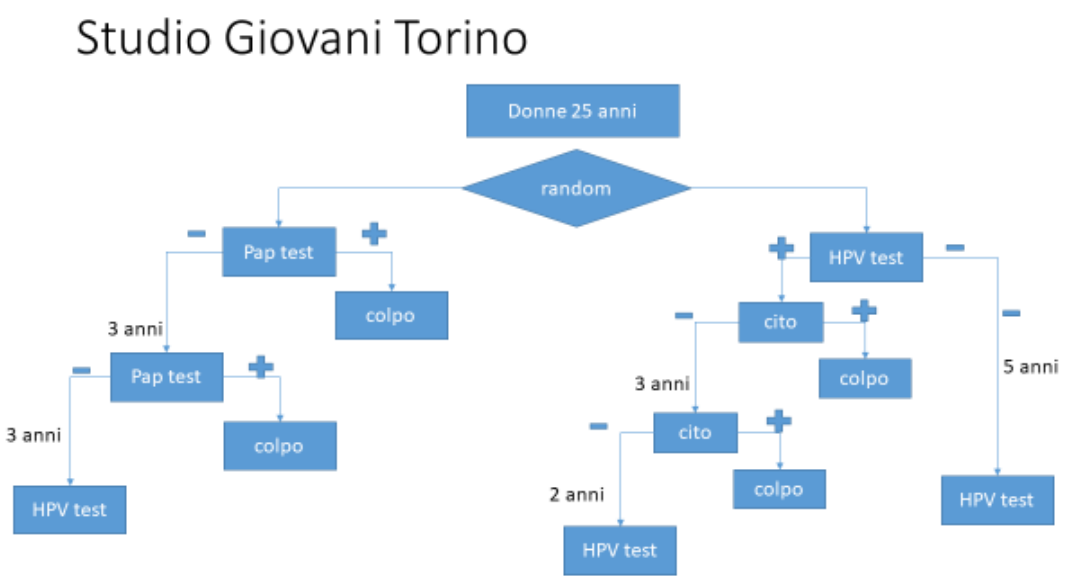
Primo round	N	%	N	%
25enni partecipanti	615		986	
Positività I round			224	22,7
Invio immediato	-		124	
Invio a 1 anno	-		54	
Invio totale	74	12,0	178	18,1
Detection	17	2,7	53	5,4
Secondo Round				
Compliance al secondo round	443/538	82,3	551/799	69,0
Invio immediato	45	10,2	16	2,9
Invio a 1 anno	23	5,2	23	4,2
Invio totale	68	15,4	39	7,1
Detection	12	2,7	5	0,9
Totale primo e secondo round				
Invio in colposcopia		27,4		25,2
Numero totale di colposcopie fino a 32aa	270	0,44 (N/donna)	427	0,43 (N/donna)
Detection	29	4,7	58	5,9

Risultati (A) Periodo Pap intervallo triennale e passaggio ad HPV (PT a 25, HPV a 28); (B) Periodo con HPV da 25 anni e intervallo 5 anni (HPV a 25 e a 30):

- Invio in colposcopia totale: (A) 27.4% vs. (B) 25.2%
- Detection: (A) 4.7% vs. (B) 5.9%

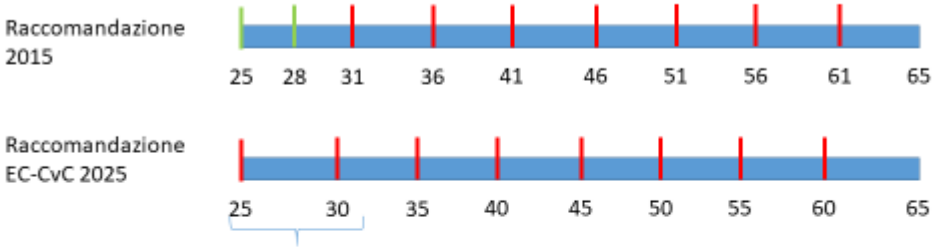
Considerando entrambi i round, per effetto dell'allungamento dell'intervallo di screening, il numero totale di colposcopie/donna (calcolato fino all'età di 32 anni per includere anche colposcopie in FU, dopo colpo negativa o dopo trattamento) è uguale per le due strategie; la detection rate è maggiore con test HPV dai 25 anni (5.7% vs. 4.9%), ma non così alta come quella osservata in NTCC (circa il doppio), che aveva istruito le raccomandazioni del 2013.
Tra le donne incluse nel progetto non è stato diagnosticato nessun cancro in questa fascia di età.

2-STUDIO GIOVANI TORINO:

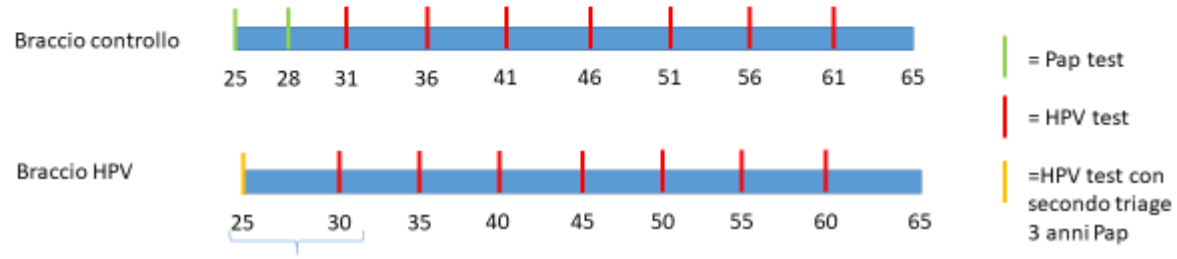


Studio randomizzato, con triage citologico per le donne HPV-positive molto specifico e particolarmente selettivo che prevede ripetizione della citologia dopo 3 anni in caso di citologia negativa. A parte questa differenza nel triage, il confronto è molto simile a quanto previsto dalle nuove LLGG (HPV a 25 e a 30 con triage efficace). Il protocollo dello studio, finanziato dal Ministero della Salute, è pubblico. I dati non sono ancora stati pubblicati, sebbene siano stati presentati a convegni. Il follow up era concluso e il database stabilizzato per gli obiettivi della valutazione richiesta. Il Panel ha avuto l'opportunità di esaminare i metodi dello studio e ha reputato i risultati validi per il contesto italiano.

Cosa vogliamo confrontare



Cosa possiamo confrontare nel trial di Torino



	Pap			HPV				
Primo round (eta es 25-26)	**N**	**%**	**Primo round (eta es 25-26)**	**N**	**%**	**HPV - al primo roud**	**%**
25enni partecipanti	1456		25enni partecipanti	1424 (a)			
Positività I round			Positività I round	338	23,7	1073	75,4
Invio totale	153	10,5	Invio totale	94	6,6		
Detection CIN2+ (131 colpo fatte)	30	2,1	Detection CIN2+ (83 colpo fatte)	18	1,3		
Detection CIN3+	16 (1k)	1,1	Detection CIN3+	6	0,4		
Secondo Round (eta es 28-31)			**Pap 3anni (HPV+/cito -) (eta es 28-31)**				
Compliance	893/1302 (1)	68,2	Compliance	211/295 (b)			
Invio totale	71	7,5	Invio totale	34	14,7		
Detection CIN2+ (66 colpo fatte)	13	1,4	Detection CIN2+ (33 colpo fatte)	12	5,2		
Detection CIN3+	6	0,6	Detection CIN3+	9	3,9		
Terzo Round con HPV (eta es 30-33)			**Terzo Round (eta es 30-33)**			**Terzo Round (eta es 30-33)**	
Compliance	812/1210 (2)	67,1	Compliance	180/265 (c)		712/997 (d)	71,4
Positività	127	15,6	Positività	47	26,1	77	10,8
Invio immediato	37	4,5	Invio immediato	6 (+2 pap)	4,4	23	3,2
Invio a 1 anno	27	3,3	Invio a 1 anno	20	10,9	17	2,4
Invio totale	64	7,9	Invio totale	28	15,3	40	5,6
Detection (53 colpo fatte) CIN2+	16	2	Detection CIN2+ (20+37 colpo fatte)	5	2,7	9	1,3
Detection CIN3+	6	0,7	Detection CIN3+	2	1,1	5	0,7
Totale primo, secondo, terzo round			Totale primo, secondo, terzo round				
Invio in colposcopia	288		Invio in colposcopia	156		40	
Numero totale di colposcopie fino a 32aa			Numero totale di colposcopie fino a 32aa				
Detection CIN2+	59		Detection CIN2+	35		9	
Detection CIN3+	28		Detection CIN3+	17		5	
Invio in colposcopia	288	19,8%	Invio in colposcopia	196	13,7%		0,69
Detection CIN2+	59	4,1%	Detection CIN2+	44	3,1%		0,76
Detection CIN3+	28	1,9%	Detection CIN3+	22	1,5%		0,80
colpo fatte	250		colpo fatte	173			
arruolate	1456		arruolate	1432			

1) 58 screenate con HPV
2) 2 screenate con Pap

a) 8 screenate con Pap

b) 20 screenate con HPV

c) 3 screenate con Pap

d) 4 screenate con Pap

Risultati totali su (A) tre round (due con Pap test e uno con HPV) vs. (B) due round (entrambi con HPV):

- invio in colpo: 19.8% in (A) e 13.7% in (B)
- detection rate CIN2+: 4.1% in (A) e 3.1% in (B).

Nello studio di Torino è stato diagnosticato 1 cancro durante il round di prevalenza nel braccio con Pap test, e non ce ne sono stati altri nei round successivi.

	Considerando entrambi gli studi, nessuno dei due ha mostrato un aumento di colposcopie passando da citologia a test HPV. Il dato sulla detection rate è invece divergente fra i due studi: circa 30% maggiore con HPV nel pilota Valcamonica, circa il 30% inferiore con HPV nel pilota di Torino, dove però si applica un triage meno intensivo: nel trial Torino il triage prevedeva un richiamo a 3 anni per tutte le donne HPV+/cito-, mentre in Valcamonica le donne HPV+/cito- erano reinvitate ad un anno. Il panel considera la differenza fra i due studi piccola e comunque il risultato rassicurante visto che l'aumento di DR sul totale dei due round, anche dove osservato, è modesto e minore rispetto a quanto osservato in NTCC nelle donne >35 anni (+60%). Bibliografia -Pasquale L, Giorgi Rossi P, Carozzi F, Pedretti C, Ruggeri C, Scalvinoni V, Cotti Cottini M, Tosini A, Morana C, Chiaramonte M, Sacristani M, Cirelli R, Chiudinelli D, Piccolomini M, Marchione R, Romano L, Domenighini S, Pieracci G, Confortini M. Cervical cancer screening with HPV testing in the Valcamonica (Italy) screening programme. J Med Screen. 2015 Mar;22(1):38-48. doi: 10.1177/0969141314561707. Epub 2014 Nov 27. PMID: 25431452. -Pasquale L, Rossi PG, Carozzi F, Domenighini S, Ruggeri C, Cecconami L, Morana C, Chiaramonte M, Chiudinelli D, Piccolomini M, Marchione R, Confortini M. HPV screening performance indicators in women who previously tested HPV-negative: The second round of Vallecamonica screening programme, Northern Italy. J Med Screen. 2020 Dec;27(4):207-214. doi: 10.1177/0969141320905325. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32102618.	

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know	Evidence from RCTs on starting screening with cervical cytology at 25 years and switching to HPV detection test at age 30 years compared with starting screening with HPV detection test at age 25 years, showed the following: • There is **an uncertain effect on cervical cancer incidence,** with RR 2.00 and absolute risk of 5 more per 100 000 individuals. • There is **reduced CIN2+ detection** in the first round (RR, 0.42), but increased detection of CIN2+ (RR 2.26) and CIN3+ lesions (RR, 3.66) in the second round. • There was **very low to moderate certainty** for cervical cancer prevalence and **moderate to high** certainty for high-grade CIN outcomes. No evidence was available for mortality, AIS or HPV detection outcomes. The evidence from observational studies indicates that screening starting with cervical cytology at age 25 years, compared with starting HPV detection test at age 25 years, indicates the following: • It decreases **detection of cervical cancer** in round 1 (RR 1.66), but increases cervical cancer incidence in round 2 (RR 0.09). • It **increases detection of CIN2+** (RR 1.56) and **CIN3+ lesions** (RR 1.51) in round 1, while significantly reducing detection of CIN2+ (RR 0.42) and CIN3+ lesions (RR 0.29) in round 2. • The certainty of the evidence is consistently **rated as high**, indicating confidence in these findings, though evidence for mortality, AIS and HPV detection was not available. The evidence from modelling studies indicates that starting screening with cervical cytology at age 25 years and switching to HPV detection test at age 30 years compared with HPV detection test at age 25 years, yields different results for unvaccinated and vaccinated populations in terms of cervical cancer mortality and incidence. For the unvaccinated population, starting cytology screening at age 25 and switching to HPV testing at age 30 decreases cervical cancer incidence but increases the number of CIN2 and CIN3 lesions detected with no differences in cervical cancer mortality, life years or quality of life. For the vaccinated population, starting cytology screening at age 25 years and switching to HPV testing at age 30 years decreases cervical cancer mortality but increases the number of CIN2 and CIN3 lesions detected with no differences in cervical cancer incidence, life years or quality of life. **Randomized control trials** No evidence was found relating to the following outcomes: • Death from cervical cancer: mortality • Diagnosis of cervical cancer: second-round screening	**EC-CvC WG judgement:** **cervical cytology starting at age 25 years vs HPV detection test starting at age 25 years** – *delayed detection of CIN2+ with cervical cytology was considered a large undesirable effect.* Evidence from 3 RCTs and 2 observational studies found low CIN2+ detection in the first round of screening (RR 0.42) and increased detection of CIN2+ (RR 2.26) and CIN3+ lesions (RR 3.66) in the second round, when comparing screening with cervical cytology (intervention) with screening with HPV detection test (comparator) starting at age 25 years. This supports the EC-CvC WG judgement that cytology has no benefit compared with HPV screening between ages 25 and 29 years. Arbyn et al. (see supporting materials) reviewed 5 primary studies that had

- Quality of life
- Overdiagnosis of CIN2, CIN3 and AIS
- Pre-cancer treatments
- Major adverse events (direct consequence from precancer treatment)
- HPV infection
- Pre-term birth (PTB)

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
				Risk with HPV detection test starting at 25 years	Risk difference with cervical cytology starting at 25 years
Diagnosis of cervical cancer: first-round screening	40912 (1 RCT)[1]	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c]	**RR 2.00** (0.18 to 22.06)	Study population	
				5 per 100.000	**5 more per 100.000** (4 fewer to 103 more)
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 and above (CIN2+): first-round screening	55755 (3 RCTs)[1,2,3]	⨁⨁⨁◯ Moderate[b,d]	**RR 0.42** (0.23 to 0.75)	Study population	
				1357 per 100.000	**787 fewer per 100.000** (1045 fewer to 339 fewer)
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 and above (CIN2+): second-round screening	14624 (2 RCTs)[2,3]	⨁⨁⨁⨁ High	**RR 2.26** (1.29 to 3.95)	Study population	
				236 per 100.000	**298 more per 100.000** (69 more to 697 more)
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 and above (CIN3+): first-round screening	56117 (3 RCTs)[1,2,3]	⨁⨁⨁◯ Moderate[b]	**RR 0.46** (0.27 to 0.80)	Study population	
				452 per 100.000	**244 fewer per 100.000** (330 fewer to 90 fewer)
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 and above (CIN3+): second-round screening	14653 (2 RCTs)[2,3]	⨁⨁⨁⨁ High	**RR 3.66** (1.50 to 8.91)	Study population	
				83 per 100.000	**221 more per 100.000** (42 more to 659 more)
Recall for assessment: colposcopy	12574 (1 RCT)[4]	⨁⨁⨁◯ Moderate[b]	**RR 0.27** (0.24 to 0.32)	Study population	
				15.041 per 100.000	**10.980 fewer per 100.000** (11.432 fewer to 10.228 fewer)
Recall for assessment: new test	38560 (1 RCT)[1]	⨁⨁◯◯ Low[a,b]	**RR 0.40** (0.36 to 0.43)	Study population	
				8981 per 100.000	**5388 fewer per 100.000** (5748 fewer to 5119 fewer)

been excluded from the systematic review for methodological reasons (4, 5, 6, 7) .

This analysis found that:

- Cervical cytology is less sensitive in the first round, detecting half the number of high-grade lesions and cancers than HPV detection test (CIN2+ detection rate ratio 0.49; CIN3+ detection rate ratio 0.66; cervical cancer detection rate ratio 0.67)
- individuals who test negative on cervical cytology have higher detection rates of cervical precancer lesions and cancer in the second round (CIN2+ detection rate ratio 1.54; CIN3+ detection rate ratio 3.33; cervical cancer detection rate ratio 11.11). This indicates lower long-term

	1. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, Laurila P, Tarkkanen J, Anttila A. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. BMJ. 2012 Nov 29;345:e7789. 2. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2010 Mar;11(3):249-57. 3. Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, Smith LW, Cook D, Gondara L, Ceballos K, Quinlan D, Lee M, Martin RE, Gentile L, Peacock S, Stuart GCE, Franco EL, Coldman AJ. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Jul 3;320(1):43-52. doi: 10.1001/jama.2018.7464. Erratum in: JAMA. 2018 Dec 4;320(21):2273. 4. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Minucci D, Naldoni C, Rizzolo R, Schincaglia P, Volante R, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J, Segnan N; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. J Natl Cancer Inst. 2008 Apr 2;100(7):492-501. a. Downgraded one level for ROB due to biases arising from the randomization process and also missing outcome data b. Downgraded one level for indirectness due to the age range being 25-34, instead of the PICO age 25-29 c. Downgrade one level for imprecision as crosses the null value and has an absolute effect of both fewer and more cases. d. Downgraded one level for unexplained statistical heterogeneity **Observational studies** No evidence was found relating to the following outcomes: • Death from cervical cancer: mortality • Quality of life • Overdiagnosis of CIN2, CIN3 and AIS • Pre-cancer treatments • Major adverse events (direct consequence from precancer treatment) • HPV infection • Pre-term birth (PTB)	reassurance for individuals who test negative on cervical cytology test compared with those who test negative with HPV detection test. See supplementary materials for full report.

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
				Risk with starting with HPV detection test at 25 years	Risk difference with starting with cervical cytology at 25 years
Diagnosis of cervical cancer: first-round screening	173229 (1 non-randomised study)[1]	⨁◯◯◯ Very low[a]	**RR 0.60** (0.45 to 0.81)	Study population	
				136 per 100.000	**55 fewer per 100.000** (75 fewer to 26 fewer)
Diagnosis of cervical cancer: second-round screening	69927 (1 non-randomised study)[1]	⨁◯◯◯ Very low[a]	**RR 11.76** (1.58 to 87.40)	Study population	
				4 per 100.000	**43 more per 100.000** (2 more to 344 more)
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 and above (CIN2+): first-round screening	206203 (2 non-randomised studies)[1,2]	⨁◯◯◯ Very low[a]	**RR 0.64** (0.58 to 0.71)	Study population	
				5781 per 100.000	**2081 fewer per 100.000** (2428 fewer to 1676 fewer)
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 and above (CIN2+): second-round screening	68905 (1 non-randomised study)[1]	⨁◯◯◯ Very low[a]	**RR 2.39** (2.05 to 2.79)	Study population	
				795 per 100.000	**1105 more per 100.000** (835 more to 1423 more)
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 and above (CIN3+): first-round screening	209466 (2 non-randomised studies)[1,2]	⨁◯◯◯ Very low[a]	**RR 0.66** (0.63 to 0.70)	Study population	
				3644 per 100.000	**1239 fewer per 100.000** (1348 fewer to 1093 fewer)
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 and above (CIN3+): second-round screening	69292 (1 non-randomised study)[1]	⨁◯◯◯ Very low[a]	**RR 3.48** (2.79 to 4.34)	Study population	
				364 per 100.000	**902 more per 100.000** (651 more to 1215 more)
Recall for assessment: colposcopy	51646 (2 non-randomised studies)[2,3]	⨁◯◯◯ Very low[a,b]	**RR 1.38** (1.11 to 1.71)	Study population	
				7358 per 100.000	**2796 more per 100.000** (809 more to 5224 more)

1. Rebolj M, Mathews CS, Pesola F, Castañon A, Kitchener H; HPV Pilot Steering Group. Acceleration of cervical cancer diagnosis with human papillomavirus testing below age 30: Observational study. Int J Cancer. 2022 May 1;150(9):1412-1421.
2. Feldstein O, Gali-Zamir H, Schejter E, Feinberg T, Yehuda-Shnaidman E, Bornstein J, Levy T. High-risk HPV testing vs liquid-based cytology for cervical cancer screening among 25- to 30-year-old women: A historical cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2023 Feb;102(2):226-233.

3. Bergengren L, Ryen L, Flodström C, Fadl H, Udumyen R, Karlsson MG, Helenius G. Effectiveness and costs of an implemented primary HPV cervical screening programme in Sweden - A population based cohort study. Prev Med Rep. 2021 Dec 23;25:101675.

a. Downgraded one level for ROB due to moderate risk of bias from confounding and missing data
b. Downgraded one level for unexplained statistical heterogeneity

Modelling studies

No modelling evidence was found relating to the following outcomes:

- Diagnosis of cervical cancer: first-round screening
- Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 and above (CIN3+)
- Quality of life
- Overdiagnosis of CIN2, CIN3 and AIS
- Pre-cancer treatments
- Major adverse events (direct consequence from precancer treatment)
- HPV infection
- Pre-term birth (PTB)

Outcomes	№ of studies	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
				Risk with starting with HPV detection test at 25 years	Risk difference with starting with cervical cytology at 25 years
Death from cervical cancer: mortality assessed with: Lifetime, 100% adherence	1 non-randomised study[1,a]	⨁⨁◯◯ Low[b,c,d]	**RR 1.00** (1.00 to 1.01)	Low	
				89 per 100.000[2,e]	**0 fewer per 100.000** (0 fewer to 1 more)
Diagnosis of cervical cancer: second-round screening assessed with: Lifetime, 100% adherence	1 non-randomised study[1,a]	⨁◯◯◯ Very low[b,c,d,f]	**RR 0.99** (0.98 to 1.00)	Low	
				283 per 100.000[2,e]	**3 fewer per 100.000** (6 fewer to 0 fewer)
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 and above (CIN2+) assessed with: Lifetime, 100% adherence	1 non-randomised study[1,a]	⨁⨁◯◯ Low[b,c,d]	**RR 1.04** (1.03 to 1.04)	Low	
				5840 per 100.000[2,e]	**234 more per 100.000** (175 more to 234 more)

Recall for assessment (colposcopy) assessed with: Lifetime, 100% adherence	1 non-randomised study[1,a]	⨁⨁⨁◯ Moderate[b,g]	**RR 1.16** (1.15 to 1.17)	Low	
				38.430 per 100.000[2,e]	**6149 more per 100.000** (5764 more to 6533 more)
Quality of life –quality-adjusted life years (QALYs) assessed with: Lifetime, 100% adherence	1 non-randomised study[1,a]	⨁⨁◯◯ Low[b,c,d]	**RR 1**	Low	
				14.007 per 100.000[2,e]	**0 fewer per 100.000**
Life years (LYs) assessed with: Lifetime, 100% adherence	1 non-randomised study[1,a]	⨁⨁◯◯ Low[b,c,d]	**RR 1**	Low	
				14.000 per 100.000[2,e]	**0 fewer per 100.000**

1. 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.
2. Naber SK, de Kok IM, Matthijsse SM, van Ballegooijen M. The potential harms of primary human papillomavirus screening in over-screened women: a microsimulation study. Cancer Causes Control. 2016 Apr;27(4):569-81.

a. Microsimulation models
b. Models had adequate credibility of model development including calibration, internal validation and cross-validation.
c. Downgraded two levels due to the risk of bias of the bodies of evidence that informed the input parameters. The model relies on estimates of each test's accuracy, incidence/prevalence of pre-malignant lesions and transmission dynamic of HPV infection at different age groups, and assumptions about the rate of progression of adenomas.
d. The estimates represent the predicted effects of the screening strategy with different periodicities, but the results indicate effects in the same direction.
e. Baseline risk was estimated from predicted events in a modeling study based on the context of the Netherlands, for the most common screening strategy in Europe (primary HPV screening with cytology triage at age 30) in an unvaccinated population, using European coverage data.
f. Imprecision in the effects of across estimations and models not fully explained by differences in diagnostic pathways or input parameters
g. Downgraded one level due to the risk of bias of the bodies of evidence that informed the input parameters.

ADOLOPMENT

		Per gli effetti indesiderati non sono stati individuati dati di contesto rilevanti. Considerazioni del panel: la minor capacità della citologia di rilevare i cancri e il ritardo nella rilevazione delle CIN2+ vengono considerati effetti altamente indesiderati. Si decide di riportare dati di contesto italiani sui cancri nella fascia 25-29 (vedi Adolopment Problem). Il panel conferma il giudizio di **Large undesirable effects**.
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Very low ○ Low ○ Moderate ● High ○ No included studies		**EC-CvC WG judgement:** **cervical cytology starting at age 25 years vs HPV detection test starting at age 25 years** – *the supporting evidence comes from RCTs and large observational studies provided a high level of certenty despite indirectness and imprecision.*
ADOLOPMENT		

		Considerazione del panel: i dati di supporto derivano da studi randomizzati e da grandi studi osservazionali, che forniscono un alto livello di certezza nonostante siano indiretti e poco precisi. Alla luce delle valutaizoni del panel europeo e delle specifiche evidenze di contesto italiano sulle colposcopie e sulla detection rate negli studi della Valcamonica e HPV Giovani, il panel conferma il giudizio di **High certainty**

Values

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	***Search date:*** *21/06/2024* No direct evidence was identified comparing the value people of different age ranges place on the outcomes of cervical screening. Additionally, there is no evidence comparing utility values before and after diagnosis, recall for assessments or precancer treatment to reflect disutilities. Results from studies involving people from all ages suggest that: • People diagnosed with CIN2, CIN3 or early stages of cervical cancer report higher utility values (i.e. more desirable health states) compared with those diagnosed at later stages (moderate to high certainty of evidence). • People who receive repeated cytology or immediate HPV testing or who were recalled for colposcopies reported varying utility values, with colposcopies ranging from 0.89 to 0.94, HPV testing from 0.85 to 1.00 and cytology from 0.91 to 1.00 (high certainty of evidence). • Utility values for precancer treatments vary depending on the procedure. People who undergo hysterectomy report utilities of 0.84 (95% CI 0.81–0.86), while those receiving other treatments, such as large-loop excision of the transformation zone (LLETZ), cryotherapy, and ablative and excisional therapy, have utilities higher than 0.90 (high certainty of evidence).	**<u>EC-CvC WG judgement:</u>** **cervical cytology starting at age 25 years vs HPV detection test starting at age 25 years** – *there is probably no important uncertainty of variability in how individuals value outcomes; both tests involve similar procedures and cancer prevention is valued equally regardless of the method.* The EC-CvC WG notes that the values assessment provides evidence on the

Summary of findings from systematic review to evaluate patients' values and preferences regarding priority outcomes

Outcomes	Summary of findings from systematic review	Certainty of the evidence (GRADE-CERQual)
Diagnosis of cervical cancer 6 primary studies[1,2,3,4,5,12]	Studies show that participants value the diagnosis of cervical cancer differently depending on the stage of the disease, with early stage being higher and later stage being lower.	⊕⊕⊕⊕ **High**
Precancer treatment 3 primary studies[6,7,8]	Utility values for precancer treatments vary depending on the procedure. People who undergo hysterectomy report utilities of 0.84 (95% CI 0.81–0.86) while those who receive other treatments, such as large-loop excision of the transformation zone (LLETZ), cryotherapy, and ablative and excisional therapy, have utilities higher than 0.90.	⊕⊕⊕⊕ **High**
Recall for assessment 5 primary studies[2,3,6,8,9]	People who receive repeated cervical cytology or immediate HPV detection test or are recalled for colposcopies report varying utility values: colposcopies range from 0.89 to 0.94, HPV detection test from 0.85 to 1.00 and cervical cytology from 0.91 to 1.00.	⊕⊕⊕⊕ **High**
Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 and above (CIN2+) 5 primary studies[1,4,5,10,11]	People diagnosed with CIN2, CIN3 or cervical cancer at earlier stages report higher utility values (i.e. more desirable health states) compared with those diagnosed at later stages.	⊕⊕⊕◯ **Moderate**[a]

Certainty of the evidence was assessed using the GRADE-CERQual (Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research) tool.

a We downgraded the certainty by one level due to serious concerns with risk of bias

References

value people place on the outcomes themselves, which should be independent of the specific intervention used. For example, the prevention of one cancer is valued equally, regardless of whether it is prevented by HPV detection test or cervical cytology. It is noted that both these procedures would most commonly be performed following a speculum exam. The WG judges there is probably no important uncertainty or variability on how individuals value the outcomes.

	1. Simonella L, Howard K, Canfell K. A survey of population-based utility scores for cervical cancer prevention. BMC Res Notes. 2014 Dec 11;7:899. 2. de Kok IMCM, Korfage IJ, van den Hout WB, Helmerhorst TJM, Habbema JDF, Essink-Bot ML, van Ballegooijen M. Quality of life assumptions determine which cervical cancer screening strategies are cost-effective. Int J Cancer. 2018 Jun 1;142(11):2383-2393. 3. Howard K, Salkeld G, McCaffery K, Irwig L. HPV triage testing or repeat Pap smear for the management of atypical squamous cells (ASCUS) on Pap smear: is there evidence of process utility? Health Econ. 2008 May;17(5):593-605. 4. Ock M, Park JY, Son WS, Lee HJ, Kim SH, Jo MW. Estimation of utility weights for human papilloma virus-related health states according to disease severity. Health Qual Life Outcomes. 2016 Nov 28;14(1):163. 5. Park J, Kim Y, Kim J, Kang S, Kim K, Kim JH, Moon HS, Lee EJ, Hur SY, Kim Y. Health-Related Quality of Life of Patients with Cervical Cancer According to the Duration of Treatment and Cancer Progression. Asian Pac J Cancer Prev. 2022 Jun 1;23(6):1945-1950. 6. Whynes DK, Sharp L, Cotton SC, Cruickshank M, Gray NM, Little J, Waugh N. Impact of alternative management policies on health-related quality of life in women with low-grade abnormal cervical cytology referred for colposcopy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Jul;169(1):88-92. 7. Malnikow J, Kupperman M, Birch S, Chan BKS, Nuovo J. Management of the low-grade abnormal Pap smear: What are women's preferences? The Journal of family practice. 2002 Oct;51(10):849. 8. Sawaya GF, Sanstead E, Alarid-Escudero F, Smith-McCune K, Gregorich SE, Silverberg MJ, Leyden W, Huchko MJ, Kuppermann M, Kulasingam S. Estimated quality of life and economic outcomes associated with 12 cervical cancer screening strategies: a cost-effectiveness analysis. JAMA internal medicine. 2019 Jul 1;179(7):867-78. 9. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Westenberg SM, Helmerhorst T, Habbema JD, van Ballegooijen M. How distressing is referral to colposcopy in cervical cancer screening?: a prospective quality of life study. Gynecologic oncology. 2014 Jan 1;132(1):142-8. 10. Murasawa H, Konno R, Okubo I, Arakawa I. Evaluation of health-related quality of life for hypothesized medical states associated with cervical cancer. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014;15(22):9679-85. 11. Zhao M, Zhang M, He L, Zuo C, Ding S, Golden AR, Cai L. Health-Related Quality of Life with Cervical Cancer and Precancer: A Cross-Sectional Study in Yunnan Province, China. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2023, 50(8), 161. 12. Ju X, Canfell K, Howard K, Garvey G, Hedges J, Smith M, et al. Population-based utility scores for HPV infection and cervical squamous cell carcinoma among Australian Indigenous women. PLoS One. 2021;16(7):e0254575.	
ADOLOPMENT		
		Il panel ritiene molto probabile che non ci sia un diverso giudizio di valore per i due test in quanto entrambi utilizzano la stessa tipologia di prelievo e gli outcome sono gli stessi, e conferma il giudizio di **Probably no important uncertainty or variability**

Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● 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		**<u>EC-CvC WG judgement:</u>** **cervical cytology starting at age 25 years vs HPV detection test starting at age 25 years** – *evidence favours screening with HPV detection test; there are variable desirable effects and moderate to large undesirable effects with no important variability in how individuals value outcomes.*
ADOLOPMENT		
		Alla luce delle valutaizoni del panel europeo e delle specifiche evidenze di contesto italiano sulle colposcopie e sulla detection rate negli studi della Valcamonica e HPV Giovani, il panel conferma il giudizio di **Favors the comparison**

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?"

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	***Search date:*** *17/01/2024* **Predicted number of colposcopies per quality-adjusted life year (QALY) gained for screening strategies starting with cytology at age 25 and switching to HPV testing at age 30 versus HPV testing at age 25**	**<u>EC-CvC WG judgement:</u>** **cervical cytology starting at age 25 years vs HPV detection test starting at age 25 years** – *resources required for cervical cytology are moderate.*

Strategies (test – age range)	Colposcopies (n) *	Difference in colposcopies *	QALYs **	Difference in QALYs **	Additional Colposcopies/QALY gained (S-25 vs HPV 25)
Switching Pap 25 -30 / HPV 30-64: Strategy 1	129,221		26.2208		Not estimable
HPV 25-64 : Strategy 1	110,393	18,828	26.2205	0.0003	
Switching Pap 25 -30 / HPV 30-64: Strategy 2	141,238		26.2110		Not estimable
HPV 25 -64: Strategy 2	123,140	18,098	26.2111	-0.0001	

Estimates for colposcopies are reported as per England population 2010, annually, considering first attendance. QALYs are reported over a lifetime, discounted at 3.5%/year, per individual. Estimates were simulated including scenarios with screening every 3 years with cytology and every 6 years with HPV strategies. Strategy 1 includes reflex cytology with triage-negative women followed in 12 (or 24) months with HPV testing: Strategy 2 works as for strategy 1 but women followed up at 12 or 24 months have an HPV test with partial genotyping, and women positive for types 16/18 are referred to colposcopy. Colposcopy: €232.23 (8). **Predicted net costs for screening strategies starting with Cytology at 25 and switching to HPV at 30 versus HPV at 25 in unvaccinated populations.**

Strategy (test - starting age)	Total costs	Difference in costs (S-Cyt25-HPV30 vs HPV25)
Switching Pap 25-29/HPV30	15,370,114.31 to 20,402,806.60	€ 952,130.97 to € 952,130.98
HPV 25	14,417,983.33 to 19,450,675.63	

Estimates were simulated including scenarios with screening every 3 years with cytology and and 6 years with HPV strategies. Strategy 1 includes reflex cytology with triage-negative women followed in 12 (or 24) months with HPV testing: Strategy 2 works as for strategy 1 but women followed up at 12 or 24 months have a HPV test with partial genotyping, and women positive for types 16/18 are referred to colposcopy (8). **Reference**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.

The EC-CvC WG highlighted the decreasing cost of HPV detection test over time, noting that prices have decreased in Europe in recent years, largely due to healthcare cost-control measures. They emphasised the role of centralisation of procurement to reduce unit costs. While the costs of cervical cytology are well established, the resource requirements for HPV detection testing remain less well defined. As a result, the EC-CvC WG concluded that the resources required for HPV detection test are context-dependent and variable.

Starting cervical screening with cervical cytology at age 25 years and switching to

		HPV detection test at 30 years may not be cost-effective compared with starting with HPV detection test at 25 years for unvaccinated populations in most European countries. The incremental cost-effectiveness ratio **(**ICER) ranges from being dominated (negative health outcomes and higher costs) to €68 703.56 per QALY, with a median of €34 274 (range €20 000 to €60 960 per QALY) across 16 countries. A low certainty of evidence is noted.
ADOLOPMENT		
	Dai dati del Ministero della Salute sulla copertura vaccinale HPV nelle ragazze, https://www.salute.gov.it/new/sites/default/files/2025-09/tabelle%20coperture%20HPV%202024.pdf per la coorte 2009, la più recente per cui è disponibile la copertura prima del 15° anno di età, è del 70.6% (range fra regioni da 49.2% a 84%). Dunque nel contesto italiano, la strategia con test HPV a partire da 25 anni si applicherà a circa il 30% delle donne che compiono 25 anni e comporterà il passaggio netto da due Pap test e un test HPV a due test HPV nella fascia di età 25-31 anni.	Considerazioni del panel: i costi aggiuntivi per la citologia sono considerati moderati per il maggior numero di round e di colposcopie, e per la variabilità determinata dalla strategia di triage (i dati considerati da EC-CvC non mostrano differenze significative fra le due strategie). Questo è particolarmente evidente a livello europeo per le differenze fra gli Stati, lo è meno all'interno dell'Italia, dove comunque esiste una disparità fra le regioni.

		il panel conferma il giudizio di **Moderate Costs**

Certainty of evidence of required resources

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies		**<u>EC-CvC WG judgement:</u>** **cervical cytology starting at age 25 vs HPV detection tests starting at age 25** – *low certainty of evidence on resource requirements.* The EC-CvC WG highlights that there is very little data available on resources required and that great heterogeneity exists both within and between countries. The overall certainty of evidence was judged as low.
ADOLOPMENT		
		Ci sono pochi dati disponibili sulle risorse richieste ed esiste grande eterogeneità sia fra gli Stati sia al loro interno. I dati di contesto italiano pubblicati risalgono al 2012. il panel conferma il giudizio di **Low certainty**

Cost effectiveness

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ 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	***Search date:*** January, 17, 2024 For unvaccinated populations, starting with cytology at 25 and switching to HPV at 30 may not be cost-effective in most European countries. Compared with starting with HPV at 25, the ICER ranges from Dominated (negative health outcomes and higher cost) to €68,703.56/QALY, with a median of €34 274 (range: €20 000 to €60 960 per QALY) across 16 countries. The costs may be higher and health effects may range from small positive (0.0003 QALY) to small negative outcomes (-0.0001 QALY) (low certainty of evidence). **Incremental cost-effeciveness ratio (ICER) of screening strategies starting with Cytology at 25 and switching to HPV at 30 versus HPV at 25 in unvaccinated populations.**	**<u>EC-CvC WG judgement:</u>** **cervical cytology starting at age 25 years vs HPV detection test starting at age 25 years** – *the cost-effectiveness probably favours screening with HPV detection test.*

Certainty assessment				Summary of resources and costs†	
Outcomes	N of studies (design)	Certainty of the evidence (GRADE)	ICER (Euro, 2023†)	Total Incremental cost (Euro, 2023)*	Total incremental effect (QALY)*
In unvaccinated populations					
ICER	1 (cost-effectiveness study) [1] [a, b]	⊕⊕◯◯ Low [c, d, e]	Dominated / €68,703.56	€20.61	-0.0001 to 0.0003 §

Explanations

(a) Microsimulation modelling study (cost-effectiveness study)

(b) The model simulated an unvaccinated population

(c) The model had adequate credibility of model development including calibration, internal validation and cross-validation.

(d) We downgraded the certainty of evidence by one level due to serious concerns with indirectness on the bodies of evidence that informed the input parameters. The model relies on estimates of costs, that may not be transferrable to many European countries. Also, there are some concerns with the inputs on test's accuracy, utilities, incidence/prevalence of pre-malignant lesions and transmission dynamic of HPV infection at different age groups, and assumptions about the rate of progression and regression of precancerous lesions, for which sensitivity analyses were not reported for the comparison of interest.

(e) We downgraded the certainty of evidence by one level due to serious imprecision in assessing the strategies of interest. The difference in effects is small and the model was sensitive to test characteristics and compliance with follow-up for HPV-positive, cytology-triage-negative applied, as well as the QALYs were divergent depending on the health-state utility weight set used.

†Estimated over a lifetime; * Per person; § Range; Costs are adjusted to euros, 2023.

Reference

1 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.

ADOLOPMENT		
		Le strategie con citologia sono dominate, cioè costano di più e hanno meno benefici. Nel giudizio rimane "probabilmente" perché la qualità dei dati sui costi è bassa; i dati valutati dal GdL EC-CvC sono relativi ad uno studio inglese su modello di microsimulazione, che potrebbe non adattarsi alla realtà italiana, a cui sono difficilmente comparabili dato il coinvolgimento nello screening in UK dei General Practitioners (sebbene la General Practice assomigli più ad un consultorio che all'ambulatorio del MMG, le colposcopie vengono prevalentemente effettuate dalle ostetriche, e i costi sono diversi); per l'Italia non ci sono dati; il gruppo di lavoro conferma il giudizio complessivo dato dall'EC-CvC, perchè non è probabile che il rapporto di costo-efficacia cambi. Il panel conferma il giudizio di **Probably favors the comparison**

Equity What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	**Date of the search:** January, 13 2024 No direct evidence was identified in systematic reviews or primary studies related to equity-related factors comparing starting screening with cervical cytology versus HPV detection test in different age ranges. Results from studies on general cervical cancer screening involving people of all ages suggest that socioeconomic and educational disadvantages, feeling cultural discrimination, religious beliefs, and difficulties in accessing healthcare probably decrease screening rates, particularly among low-income and migrant populations. Negative experiences with healthcare providers and specific challenges faced by some populations, such as transgender men probably further hinder participation (low to high certainty of evidence). **Summary of findings from systematic review to evaluate equity in cervical screening participation**	**EC-CvC WG judgement:** **cervical cytology starting at age 25 years vs HPV detection test starting at age 25 years** – *starting screening at age 25 years with cervical cytology versus with HPV detection test probably has no impact on equity*. The WG notes that the judgement on equity is in the context of no net benefit. While HPV detection may offer improvements in programme efficiency and sensitivity, both tests are already in use in many settings, and the differences in equity impact are unlikely to be substantial. The EC-CvC WG agreed that the potential impact of HPV detection test allowing for self-collected sampling should be considered as it can improve equity in access to screening. The EC-CvC WG considered that HPV detection test using self-collected sampling, though not directly addressed in the

Outcome*	Findings from systematic review	Certainty of the evidence (GRADE-CERQual)
Socioeconomic and educational factors	Low education, low income and unemployment significantly reduce cervical screening participation.	⊕⊕⊕⊕ **High**[a]
Cultural and religious beliefs	In some communities, such as Muslims, religious beliefs and the perception that health issues are divine, and the will of Allah, deter screening. Taboos around discussing female genitalia and sexuality often hinder participation.	⊕⊕⊕⊕ **High**[a]
Healthcare access	Screening adherence is significantly higher in places where access to healthcare is higher, such as in high-income countries (~75.66%) compared with low- and middle-income countries (~24.91%). In Europe, adherence is also high (65.36%; 95% CI 55.40–74.19).	⊕⊕⊕◯ **MODERATE**[b]
Place of residence	Long distances and lack of transportation lead to difficulties in accessing healthcare.	⊕⊕⊕◯ **MODERATE**[c]
Interpersonal skills of practitioners	For underserved people, negative experiences with healthcare providers, including feeling misunderstood, unheard, 'shouted at' and/or rushed by healthcare staff, as well as perceiving racism, discrimination or lack of cultural sensitivity, probably discourage screening.	⊕⊕⊕◯ **MODERATE**[c]
People with chronic conditions	Having chronic diseases (odds ratio (OR) 1.17; 95% CI 1.04–1.32) is probably associated with better adherence, whereas obesity (vs non-obese: OR 0.85; 95% CI 0.74–0.97) and current smoking (vs former/never: OR 0.64; 95% CI 0.54–0.76) are probably associated with worse adherence.	⊕⊕⊕◯ **MODERATE**[b]
People with disabilities	People with disabilities and mobility limitations probably have a reduced likelihood of undergoing screening.	⊕⊕⊕◯ **Moderate**[c]

comparison, could be a relevant factor influencing equity, particularly in under-screened populations.

Migrant participants	Migrants and ethnic minorities often face language barriers, leading to reduced understanding and participation in screening. Male partners are probably particularly influential, especially for those who rely on their male partners for translation services, and if their male partners hold negative views about cervical screening. For these populations, increased demands and responsibilities, such as finding employment, accommodation and schooling for children, also probably take priority over and above arranging cervical screening appointments.	⊕⊕⊕◯ **Moderate[c]**
Transgender men	Compared with cisgender women, screening is probably less frequently offered due to lack of provider knowledge and sensitivity to transgender people's health needs. Access and participation are probably hindered by gaps in participants' knowledge about guidelines, financial barriers and lack of health insurance. Transgender men likely often avoid care due to suboptimal patient–provider relationships. Differential effects of participation in screening are probably observed, as compared with cisgender women, with bio/physical changes from androgen therapy for gender affirmation, such as a complete loss of glycogen stores, an increase in pH and reduced proliferation of the vaginal mucosa, probably making cervical testing more difficult and less accurate.	⊕⊕⊕◯ **Moderate[b]**
Facilitators	Among non-native speakers, access to translated material with information and receiving an invitation letter to a free-of-charge test facilitates attendance. For both underserved and non-underserved individuals, a female practitioner is seen as more understanding and empathetic. Individuals feel more comfortable discussing their fears, questions and concerns with someone who has also experienced the screening procedure.	⊕⊕⊕⊕ **High[a]**

OR: Odds ratio; CI: Confidence interval.
Certainty of the evidence was assessed using the GRADE-CERQual (Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research) tool.

* Based on 24 systematic reviews.

a. Although indirect evidence is provided by studies on cervical screening in general, no inconsistency was reported across results from studies on different tests and age ranges.
b. We downgraded the certainty by one level due to serious imprecision.
c. We downgraded the confidence by one level due to serious concerns with adequacy.

References

1. Afsah YR, Kaneko N. Barriers to cervical cancer screening faced by immigrant Muslim women: a systematic scoping review. BMC Public Health. 2023 Nov 30;23(1):2375.
2. Alam Z, Cairns JM, Scott M, Dean JA, Janda M. Interventions to increase cervical screening uptake among immigrant women: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2023 Jun 2;18(6):e0281976.
3. Asgary R, Beideck E, Naderi R. Comparative assessment of test characteristics of cervical cancer screening methods for implementation in low-resource settings. Prev Med. 2022 Jan;154:106883.
4. Chan DNS, So WKW. A Systematic Review of the Factors Influencing Ethnic Minority Women's Cervical Cancer Screening Behavior: From Intrapersonal to Policy Level. Cancer Nurs. 2017 Nov/Dec;40(6):E1-E30.
5. Chan DNS, Law BMH, So WKW, Fan N. Factors associated with cervical cancer screening utilisation by people with physical disabilities: A systematic review. Health Policy. 2022 Oct;126(10):1039-1050.
6. Chorley AJ, Marlow LA, Forster AS, Haddrell JB, Waller J. Experiences of cervical screening and barriers to participation in the context of an organised programme: a systematic review and thematic synthesis. Psychooncology. 2017 Feb;26(2):161-172
7. Clifford GM, Tully S, Franceschi S. Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer. Clin Infect Dis. 2017 May 1;64(9):1228-1235.
8. Connolly D, Hughes X, Berner A. Barriers and facilitators to cervical cancer screening among transgender men and non-binary people with a cervix: A systematic narrative review. Prev Med. 2020 Jun;135:106071.
9. Crawford J, Ahmad F, Beaton D, Bierman AS. Cancer screening behaviours among South Asian immigrants in the UK, US and Canada: a scoping study. Health Soc Care Community. 2016 Mar;24(2):123-53.
10. Cudjoe J, Nkimbeng M, Turkson-Ocran RA, Commodore-Mensah Y, Han HR. Understanding the Pap Testing Behaviors of African Immigrant Women in Developed Countries: A Systematic Review. J Immigr Minor Health. 2021 Aug;23(4):840-856.
11. Dhillon N, Oliffe JL, Kelly MT, Krist J. Bridging Barriers to Cervical Cancer Screening in Transgender Men: A Scoping Review. Am J Mens Health. 2020 May-Jun;14(3):1557988320925691.
12. Escobar N, Plugge E. Prevalence of human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in imprisoned women worldwide: a systematic review and meta-analysis. J Epidemiol Community Health. 2020 Jan;74(1):95-102.
13. Gao X, Zhang W, Sun J, Adeloye D, Jin H, Rudan I, Song P, Jin M. Lifetime prevalence and adherence rate of cervical cancer screening among women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. J Int AIDS Soc. 2023 May;26(5):e26090.
14. Greenley R, Bell S, Rigby S, Legood R, Kirkby V, McKee M; CBIG-SCREEN Consortium. Factors influencing the participation of groups identified as underserved in cervical cancer screening in Europe: a scoping review of the literature. Front Public Health. 2023 May 25;11:1144674.
15. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, de Sanjose S, Mayaud P; ART and HPV Review Group. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. Lancet HIV. 2018 Jan;5(1):e45-e58.
16. Kirubarajan A, Leung S, Li X, Yau M, Sobel M. Barriers and facilitators for cervical cancer screening among adolescents and young people: a systematic review. BMC Womens Health. 2021 Mar 23;21(1):122.

<table>
<tr><td></td><td>17. Marques P, Nunes M, Antunes MDL, Heleno B, Dias S. Factors associated with cervical cancer screening participation among migrant women in Europe: a scoping review. Int J Equity Health. 2020 Sep 11;19(1):160.
18. Mohamed AA, Shah V, Njeru JW, Wieland ML, Rutten LJF, Prokop LJ, Murad MH. Interventions to Increase Cancer Screening Adherence Among Somali Immigrants in the US and Europe: A Systematic Review. J Immigr Minor Health. 2024 Apr;26(2):385-394.
19. Murfin J, Irvine F, Meechan-Rogers R, Swift A. Education, income and occupation and their influence on the uptake of cervical cancer prevention strategies: A systematic review. J Clin Nurs. 2020 Feb;29(3-4):393-415.
20. Petersen Z, Jaca A, Ginindza TG, Maseko G, Takatshana S, Ndlovu P, Zondi N, Zungu N, Varghese C, Hunting G, Parham G, Simelela P, Moyo S. Barriers to uptake of cervical cancer screening services in low-and-middle-income countries: a systematic review. BMC Womens Health. 2022 Dec 2;22(1):486.
21. Rosato I, Dalla Zuanna T, Tricarico V, Barbiellini Amidei C, Canova C. Adherence to Cervical Cancer Screening Programs in Migrant Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2023 Jan 26;20(3):2200.
22. Giorgi Rossi P, Baldacchini F, Ronco G. The Possible Effects on Socio-Economic Inequalities of Introducing HPV Testing as Primary Test in Cervical Cancer Screening Programs. Front Oncol. 2014 Feb 10;4:20. doi: 10.3389/fonc.2014.00020. PMID: 24575388; PMCID: PMC3919018.
23. Walji LT, Murchie P, Lip G, Speirs V, Iversen L. Exploring the influence of rural residence on uptake of organized cancer screening - A systematic review of international literature. Cancer Epidemiol. 2021 Oct;74:101995.
24. Wearn A, Shepherd L. Determinants of routine cervical screening participation in underserved women: a qualitative systematic review. Psychol Health. 2024 Jan-Feb;39(2):145-170</td><td></td></tr>
<tr><td>ADOLOPMENT</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>Dati di diffusione dello screening con HPV test nelle regioni italiane, per macroarea:

<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Numero programmi con invito HPV</th><th colspan="2">% invitate HPV nella macroarea (range per regione)</th></tr>
<tr><th>Macroarea</th><th>Anno 2019</th><th>Anno 2024</th><th>Anno 2019</th><th>Anno 2024</th></tr>
<tr><td>NORD</td><td>35</td><td>42</td><td>3-86%</td><td>79-92%</td></tr>
<tr><td>CENTRO</td><td>21</td><td>28</td><td>0-88%</td><td>75-94%</td></tr>
<tr><td>SUD e ISOLE</td><td>17</td><td>22</td><td>0-63%</td><td>0-91%</td></tr>
</table></td><td>Il GdL EC-CvC ha valutato quali sono i problemi per l’equità, e ha valutato che non c’è impatto nel passaggio da una strategia all’altra.
Il panel conferma il giudizio del panel europeo.
I panelisti hanno inoltre fatto le seguenti considerazioni aggiuntive: entrambi i test sono già in uso in molti contesti europei e italiani; il test HPV apre la possibilità all’uso dell’autoprelievo che facilita la partecipazione allo screening delle donne non rispondenti e dei gruppi difficili da raggiungere</td></tr>
</table>

		(soggetti con disabilità e soggetti transgender), e questo aumenta l'equità di accesso allo screening, anche se si riconosce che la diffusione del test HPV non è ancora omogenea tra le regioni, e questo può influire sull'equità "orizzontale". I dati italiani di diffusione dello screening HPV per macroarea (vedi tabella) mostrano che il numero di programmi è aumentato dal 2019 al 2024 in tutte le regioni, più marcatamente al nord e al centro rispetto al sud e alle isole, in linea con quanto già avvenne con la diffusione dello screening con citologia. Il panel sottolinea come l'implementazione di nuove strategie possa avere velocità differenti, con ritardi nelle zone dove la copertura è storicamente più bassa. La rappresentanza dell'utenza condivide l'attenzione posta sui profili di accettabilità, equità, monitoraggio e qualità del percorso, centrali per garantire una reale adesione consapevole allo screening. Non essendo chiaro come possano risultare nel complesso i possibili effetti netti delle forze che

		agiscono in direzioni opposte, il panel conferma il giudizio di Probably no impact

Acceptability

Is the intervention acceptable to key interest-holders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ● Don't know	***Search date:*** *13/01/2024* No direct evidence was identified in systematic reviews or primary studies related to acceptability-related factors comparing starting screening with cervical cytology versus HPV detection test in different age ranges. We performed additional searches on reference lists and primary studies included in the review of benefits and harms in this report and found one study suggesting that: *participation rates for cytology and HPV testing every 3 years for people aged 30 to 49 and 35 to 49 are probably above 50%* (9) *(moderate certainty of evidence).* Results from reviews on general cervical screening involving people of all ages suggest: • The acceptability of cervical screening is significantly influenced by emotional, cultural and practical barriers, including embarrassment, fear of pain, anxiety about test results, stigma and competing responsibilities, which reduce participation rates. While increased awareness and perceived severity of cervical cancer can improve participation, knowledge gaps about the screening process and its benefits further hinder acceptability. • Many individuals may prefer self-collection for cervical screening due to its self-paced nature, convenience, speed and privacy, and the reduced discomfort or embarrassment associated with pelvic exams. These studies suggest that self-sampling may increase screening participation, particularly among under-screened individuals. However, some individuals find the instructions for self-sampling confusing and are concerned about its accuracy, especially those who have more confidence in a clinician's expertise. **Summary of findings from systematic review to evaluate acceptability of cervical screening**	**EC-CvC WG judgement:** **cervical cytology starting at age 25 years vs HPV detection tests starting at age 25 years** – *acceptability is uncertain due to lack of comparative evidence and variability in programme experiences.* EC-CvC WG members shared their programme experiences: Ireland: acceptability of screening at age 25 years is comparable to older age groups. Slovenia: echoed this finding. UK: efforts to initiate screening earlier, at age 25 years, have faced challenges, including poor uptake. There is no evidence comparing acceptability by age groups. The WG acknowledges the potential heterogeneity in acceptability and agrees

Outcome*	Summary of findings from systematic review	Confidence in the evidence (GRADE-CERQual)
Affective attitude	Negative emotional perceptions of the procedure, including embarrassment, shame, fear of pain and anxiety about a potential cancer diagnosis, contribute to lower acceptability, especially among those with strong religious or cultural beliefs.	⊕⊕⊕⊕ **High** [a]
Burden	Many individuals perceive undergoing cervical screening as burdensome, particularly because of the psychological discomfort and emotional vulnerability during the tests and the physical aspects (invasiveness) of the procedure, such as speculum insertion and cervical scraping, which are often described as uncomfortable or painful and eventually causing bleeding.	⊕⊕⊕⊕ **High** [a]
Ethicality	Some individuals reported possible problems with communicating positive results to significant others and fear of being labelled as promiscuous if they receive a positive result, highlighting a social threat associated with screening. Additionally, the acceptability of the screening is influenced by cultural and religious values. For instance, individuals with strong religious beliefs felt that having a male doctor perform the exam compromised their modesty and virginity, which was unacceptable within their cultural and religious values.	⊕⊕⊕⊕ **High** [a]
Intervention coherence	Low levels of knowledge about cervical screening are frequently reported and negatively impact acceptability. Knowledge gaps include, for example, unawareness of the link between HPV and cervical cancer, the mode of transmission, test procedures and purposes (e.g. differences between the HPV test and the Pap test), and result interpretation. Increased knowledge has been shown to improve acceptability (OR 1.47 to 1.70).	⊕⊕⊕⊕ **High** [a]
Opportunity costs	Individuals face competing pressures that hinder their participation in screening, such as lack of time due to work, childcare and other personal responsibilities. However, specific details on the extent of benefits or values sacrificed to participate in screening were not provided.	⊕⊕⊕⊕ **High** [a]
Perceived effectiveness	The perceived severity of cervical cancer and the potential life-saving benefits of screening make individuals more likely to participate in screening (e.g. considering the Pap test to be very important in preventing cervical cancer was associated with increased HPV test acceptability (OR 3.50; 95% CI 1.64–7.50)). Those with higher perceived susceptibility to cancer show higher HPV test acceptability (OR 1.47; 95% CI 1.05–2.06).	⊕⊕⊕⊕ **High** [a]
Self-efficacy	Shyness probably leads to avoidance behaviour and has been reported to be associated with a diminished likelihood of attending scheduled screenings, likely due to reduced self-efficacy in participating in cervical screening	⊕⊕⊕◯ **Moderate** [b]
Participation rates	Participation rates for cytology and HPV every 3 years for people aged 30 to 49 and 35 to 49 are probably above 50%.[20]	⊕⊕⊕◯ **Moderate** [c]

that they 'don't know' the acceptability of starting HPV screening at age 25 years across European countries.

OR: Odds ratio; CI: Confidence interval.
Certainty of the evidence was assessed using the GRADE-CERQual (Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research) tool.

* Based on 37 systematic reviews and one randomised controlled trial.
a Although indirect evidence is provided by studies on cervical screening in general, no inconsistency was reported across results from studies on different tests and age ranges.
b We downgraded the confidence by one level due to serious concerns with adequacy
c We downgraded the certainty by one level due to serious imprecision.

References

1. Afsah YR, Kaneko N. Barriers to cervical cancer screening faced by immigrant Muslim women: a systematic scoping review. BMC Public Health. 2023 Nov 30;23(1):2375.
2. Alam Z, Cairns JM, Scott M, Dean JA, Janda M. Interventions to increase cervical screening uptake among immigrant women: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2023 Jun 2;18(6):e0281976.
3. Bongaerts TH, Büchner FL, Middelkoop BJ, Guicherit OR, Numans ME. Determinants of (non-)attendance at the Dutch cancer screening programmes: A systematic review. J Med Screen. 2020 Sep;27(3):121-129.
4. Braz NS, Lorenzi NP, Sorpreso IC, Aguiar LM, Baracat EC, Soares-Júnior JM. The acceptability of vaginal smear self-collection for screening for cervical cancer: a systematic review. Clinics (Sao Paulo). 2017 Mar;72(3):183-187.
5. Bukowska-Durawa A, Luszczynska A. Cervical cancer screening and psychosocial barriers perceived by patients. A systematic review. Contemp Oncol (Pozn). 2014;18(3):153-9.
6. Caleia AI, Pires C, Pereira JF, Pinto-Ribeiro F, Longatto-Filho A. Self-Sampling as a Plausible Alternative to Screen Cervical Cancer Precursor Lesions in a Population with Low Adherence to Screening: A Systematic Review. Acta Cytol. 2020;64(4):332-343.
7. Camara H, Zhang Y, Lafferty L, Vallely AJ, Guy R, Kelly-Hanku A. Self-collection for HPV-based cervical screening: a qualitative evidence meta-synthesis. BMC Public Health. 2021 Aug 4;21(1):1503.
8. Chan DNS, So WKW. A Systematic Review of the Factors Influencing Ethnic Minority Women's Cervical Cancer Screening Behavior: From Intrapersonal to Policy Level. Cancer Nurs. 2017 Nov/Dec;40(6):E1-E30.
9. Chan DNS, Law BMH, So WKW, Fan N. Factors associated with cervical cancer screening utilisation by people with physical disabilities: A systematic review. Health Policy. 2022 Oct;126(10):1039-1050.
10. Chorley AJ, Marlow LA, Forster AS, Haddrell JB, Waller J. Experiences of cervical screening and barriers to participation in the context of an organised programme: a systematic review and thematic synthesis. Psychooncology. 2017 Feb;26(2):161-172
11. Crawford J, Ahmad F, Beaton D, Bierman AS. Cancer screening behaviours among South Asian immigrants in the UK, US and Canada: a scoping study. Health Soc Care Community. 2016 Mar;24(2):123-53.
12. Cudjoe J, Nkimbeng M, Turkson-Ocran RA, Commodore-Mensah Y, Han HR. Understanding the Pap Testing Behaviors of African Immigrant Women in Developed Countries: A Systematic Review. J Immigr Minor Health. 2021 Aug;23(4):840-856.
13. Dhillon N, Oliffe JL, Kelly MT, Krist J. Bridging Barriers to Cervical Cancer Screening in Transgender Men: A Scoping Review. Am J Mens Health. 2020 May-Jun;14(3):1557988320925691.

14. Di Gennaro G, Licata F, Trovato A, Bianco A. Does self-sampling for human papilloma virus testing have the potential to increase cervical cancer screening? An updated meta-analysis of observational studies and randomized clinical trials. Front Public Health. 2022 Dec 8;10:1003461.
15. Greenley R, Bell S, Rigby S, Legood R, Kirkby V, McKee M; CBIG-SCREEN Consortium. Factors influencing the participation of groups identified as underserved in cervical cancer screening in Europe: a scoping review of the literature. Front Public Health. 2023 May 25;11:1144674.
16. Hendry M, Pasterfield D, Lewis R, Clements A, Damery S, Neal RD, Adke R, Weller D, Campbell C, Patnick J, Sasieni P, Hurt C, Wilson S, Wilkinson C. Are women ready for the new cervical screening protocol in England? A systematic review and qualitative synthesis of views about human papillomavirus testing. Br J Cancer. 2012 Jul 10;107(2):243-54.
17. Hope KA, Moss E, Redman CWE, Sherman SM. Psycho-social influences upon older women's decision to attend cervical screening: A review of current evidence. Prev Med. 2017 Aug;101:60-66.
18. Huynh J, Howard M, Lytwyn A. Self-collection for vaginal human papillomavirus testing: systematic review of studies asking women their perceptions. J Low Genit Tract Dis. 2010 Oct;14(4):356-62.
19. Kirubarajan A, Leung S, Li X, Yau M, Sobel M. Barriers and facilitators for cervical cancer screening among adolescents and young people: a systematic review. BMC Womens Health. 2021 Mar 23;21(1):122.
20. Marques P, Nunes M, Antunes MDL, Heleno B, Dias S. Factors associated with cervical cancer screening participation among migrant women in Europe: a scoping review. Int J Equity Health. 2020 Sep 11;19(1):160.
21. Mohamed AA, Shah V, Njeru JW, Wieland ML, Rutten LJF, Prokop LJ, Murad MH. Interventions to Increase Cancer Screening Adherence Among Somali Immigrants in the US and Europe: A Systematic Review. J Immigr Minor Health. 2024 Apr;26(2):385-394.
22. Morgan K, Azzani M, Khaing SL, Wong YL, Su TT. Acceptability of Women Self-Sampling versus Clinician-Collected Samples for HPV DNA Testing: A Systematic Review. J Low Genit Tract Dis. 2019 Jul;23(3):193-199.
23. Nelson EJ, Maynard BR, Loux T, Fatla J, Gordon R, Arnold LD. The acceptability of self-sampled screening for HPV DNA: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2017 Feb;93(1):56-61.
24. Nishimura H, Yeh PT, Oguntade H, Kennedy CE, Narasimhan M. HPV self-sampling for cervical cancer screening: a systematic review of values and preferences. BMJ Glob Health. 2021 May;6(5):e003743.
25. Nothacker J, Nury E, Roebl Mathieu M, Raatz H, Meerpohl JJ, Schmucker C. Women's attitudes towards a human papillomavirus-based cervical cancer screening strategy: a systematic review. BMJ Sex Reprod Health. 2022 Oct;48(4):295-306.
26. Racey CS, Withrow DR, Gesink D. Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. Can J Public Health. 2013 Feb 11;104(2):e159-66.
27. Rosato I, Dalla Zuanna T, Tricarico V, Barbiellini Amidei C, Canova C. Adherence to Cervical Cancer Screening Programs in Migrant Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2023 Jan 26;20(3):2200.
28. Stewart DE, Gagliardi A, Johnston M, Howlett R, Barata P, Lewis N, Oliver T, Mai V; HPV Self-collection Guidelines Panel. Self-collected samples for testing of oncogenic human papillomavirus: a systematic review. J Obstet Gynaecol Can. 2007 Oct;29(10):817-28.
29. Stuart G, D'Lima D. Perceived barriers and facilitators to attendance for cervical cancer screening in EU member states: a systematic review and synthesis using the Theoretical Domains Framework. Psychol Health. 2022 Mar;37(3):279-330.
30. Tatar O, Thompson E, Naz A, Perez S, Shapiro GK, Wade K, Zimet G, Gilca V, Janda M, Kahn J, Daley E, Rosberger Z. Factors associated with human papillomavirus (HPV) test acceptability in primary screening for cervical cancer: A mixed methods research synthesis. Prev Med. 2018 Nov;116:40-50.

	31. Tatar O, Thompson E, Naz A, Perez S, Shapiro GK, Wade K, Zimet G, Gilca V, Janda M, Kahn J, Daley E, Rosberger Z. Factors associated with human papillomavirus (HPV) test acceptability in primary screening for cervical cancer: A mixed methods research synthesis. Prev Med. 2018 Nov;116:40-50. 32. Vallone F, Lemmo D, Martino ML, Donizzetti AR, Freda MF, Palumbo F, Lorenzo E, D'Argenzio A, Caso D. Factors promoting breast, cervical and colorectal cancer screenings participation: A systematic review. Psychooncology. 2022 Sep;31(9):1435-1447. 33. Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P, Racey CS, Snijders PJ, Arbyn M. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Eur J Cancer. 2015 Nov;51(16):2375-85. 34. Murfin J, Irvine F, Meechan-Rogers R, Swift A. Education, income and occupation and their influence on the uptake of cervical cancer prevention strategies: A systematic review. J Clin Nurs. 2020 Feb;29(3-4):393-415. 35. Walji LT, Murchie P, Lip G, Speirs V, Iversen L. Exploring the influence of rural residence on uptake of organized cancer screening - A systematic review of international literature. Cancer Epidemiol. 2021 Oct;74:101995. 36. Wearn A, Shepherd L. Determinants of routine cervical screening participation in underserved women: a qualitative systematic review. Psychol Health. 2024 Jan-Feb;39(2):145-170. 37. Zhang W, Gao K, Fowkes FJI, Adeloye D, Rudan I, Song P, Jin M, Chen K. Associated factors and global adherence of cervical cancer screening in 2019: a systematic analysis and modelling study. Global Health. 2022 Dec 9;18(1):101 38. Elfström KM, Eklund C, Lamin H, Öhman D, Hortlund M, Elfgren K, Sundström K, Dillner J. Organized primary human papillomavirus-based cervical screening: A randomized healthcare policy trial. PLoS Med. 2021 Aug 23;18(8):e1003748	
ADOLOPMENT		
		il GdL EC-CvC aveva espresso “Don’t know” come giudizio, sulla base della mancanza di dati di comparazione e della variabilità delle esperienze europee. Il GdL italiano decide di cambiare il giudizio sulla base dell’opinione degli esperti e delle seguenti considerazioni, in gran parte specifiche per il contesto italiano: l’accettabilità da parte delle donne si osserva tramite la loro adesione o meno allo screening, e una

		volta che la donna aderisce il tipo di test che viene utilizzato influenza poco o non influenza l'accettabilità; nelle donne >30 il passaggio al test HPV è stato ben accettato (e potrebbe essere ancora meglio accettato dalle donne più giovani, che sono più informate sul ruolo dell'HPV); ciò che cambia è l'intervallo di screening, e anche questo è stato ben accettato nelle donne >30 anni; inoltre, l'uso dell'autoprelievo ha dimostrato un'elevata accettabilità, soprattutto tra i soggetti non rispondenti. Dalla rappresentanza dell'utenza è ritenuto essenziale che il percorso sia accompagnato da una comunicazione chiara, equilibrata e rassicurante: occorre promuovere con convinzione l'importanza dello screening, dei controlli periodici e della prevenzione, ma evitare messaggi che possano generare allarmismi non necessari, soprattutto nelle fasce più giovani, spiegando in modo semplice il significato del test HPV, degli eventuali approfondimenti e degli intervalli dei controlli.

		Il panel decide di cambiare il giudizio in: **Probably yes** per entrambi HPV e citologia

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	***Search date:*** *13/01/2024* No direct evidence was identified in systematic reviews or primary studies related to feasibility-related factors comparing starting screening with cervical cytology versus HPV detection test in different age ranges. Results on general cervical screening involving people of all ages suggest that cervical screening feasibility is probably significantly affected by a combination of practical, participant-related and systemic barriers. Key obstacles include competing life priorities, accessibility issues, emotional and awareness-related barriers, and preferences for female healthcare providers. Enabling factors such as affordability, access to health services and physician recommendations play a role in facilitating screening uptake. **Summary of findings from systematic review to evaluate feasibility of cervical screening participation**	**EC-CvC WG judgement:** **cervical cytology starting at age 25 years vs HPV detection test starting at age 25 years** – *starting screening with HPV detection test at age 5 years is probably feasible since it is implemented in some countries already.*

Outcomes*		Summary of findings from systematic review	Certainty of the evidence (GRADE-CERQual)
Barriers (participants' perspectives)	Time constraints	Many individuals cite work commitments, lack of childcare and additional time demands, such as other health or personal issues, as taking precedence over cervical screening.	⊕⊕⊕⊕ **High** [a]
	Logistic issues and accessibility	Long distances, transportation issues, difficulties in making appointments and long waiting times hinder attendance.	⊕⊕⊕⊕ **High** [a]
	Physician preference	Preference for female physicians, especially among immigrants and people with strong cultural or religious beliefs, such as Muslims, negatively affects willingness to participate in screening.	⊕⊕⊕⊕ **High** [a]
	Lack of awareness	Misconceptions, such as the belief that screening is unnecessary without symptoms or sexual activity, beliefs that it may be too late to apply successful treatments and difficulties in accessing reliable information contribute to lower screening rates.	⊕⊕⊕⊕ **High** [a]
	Emotional factors	Fear of results, embarrassment and prior negative experiences with healthcare providers probably deter individuals from returning for screenings.	⊕⊕⊕◯ **Moderate** [b]
Facilitators (participants' perspectives)	Accessibility and support factors	Enabling factors increasing the likelihood of cervical screening uptake include having a regular place of residence, primary healthcare access, higher income and having a physician recommendation for screening.	⊕⊕⊕⊕ **High** [a]

Certainty of the evidence was assessed using the GRADE-CERQual (Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research) tool.

* Based on 27 systematic reviews.

a Although indirect evidence is provided by studies on cervical screening in general, no inconsistency was reported across results from studies on different tests and age ranges.

b We downgraded the confidence by one level due to serious concerns with adequacy

References

1. Afsah YR, Kaneko N. Barriers to cervical cancer screening faced by immigrant Muslim women: a systematic scoping review. BMC Public Health. 2023;23(1):2375.
2. Alam Z, Cairns JM, Scott M, Dean JA, Janda M. Interventions to increase cervical screening uptake among immigrant women: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2023;18(6):e0281976.
3. Asgary R, Beideck E, Naderi R. Comparative assessment of test characteristics of cervical cancer screening methods for implementation in low-resource settings. Prev Med. 2022;154:106883.
4. Bongaerts THG, Büchner FL, Middelkoop BJC, Guicherit OR, Numans ME. Determinants of (non-)attendance at the Dutch cancer screening programmes: a systematic review. J Med Screen. 2020;27(3):121–9.
5. Bukowska-Durawa A, Luszczynska A. Cervical cancer screening and psychosocial barriers perceived by patients: a systematic review. Contemp Oncol (Pozn). 2014;18(3):153–9.
6. Chan DNS, So WKW. A systematic review of the factors influencing ethnic minority women's cervical cancer screening behavior: from intrapersonal to policy level. Cancer Nurs. 2017;40(6):E1–30.
7. Chan DNS, Law BMH, So WKW, Fan N. Factors associated with cervical cancer screening utilisation by people with physical disabilities: A systematic review. Health Policy. 2022;126(10):1039–50.
8. Chorley AJ, Marlow LAV, Forster AS, Haddrell JB, Waller J. Experiences of cervical screening and barriers to participation in the context of an organised programme: a systematic review and thematic synthesis. Psychooncology. 2017;26(2):161–72.
9. Connolly D, Hughes X, Berner A. Barriers and facilitators to cervical cancer screening among transgender men and non-binary people with a cervix: a systematic narrative review. Prev Med. 2020;135:106071.
10. Crawford J, Ahmad F, Beaton D, Bierman AS. Cancer screening behaviours among South Asian immigrants in the UK, US and Canada: a scoping study. Health Soc Care Community. 2016;24(2):123–53.
11. Cudjoe J, Nkimbeng M, Turkson-Ocran RA, Commodore-Mensah Y, Han HR. Understanding the Pap testing behaviors of African immigrant women in developed countries: A systematic review. J Immigr Minor Health. 2021;23:840–56.
12. Dhillon N, Oliffe JL, Kelly MT, Krist J. Bridging barriers to cervical cancer screening in transgender men: a scoping review. Am J Mens Health. 2020;14(3):1–8.
13. Greenley R, Bell S, Rigby S, Legood R, Kirkby V, McKee M, et al. Factors influencing the participation of groups identified as underserved in cervical cancer screening in Europe: a scoping review of the literature. Front Public Health. 2023;11:1144674.
14. Hope KA, Moss E, Redman CWE, Sherman SM. Psycho-social influences upon older women's decision to attend cervical screening: a review of current evidence. Prev Med. 2017;101:60–6.
15. Kirubarajan A, Leung S, Li X, Yau M, Sobel M. Barriers and facilitators for cervical cancer screening among adolescents and young people: a systematic review. BMC Womens Health. 2021;21:1–13.
16. Marques P, Nunes M, Antunes MDL, Heleno B, Dias S. Factors associated with cervical cancer screening participation among migrant women in Europe: a scoping review. Int J Equity Health. 2020;19:1–15.
17. Morgan K, Azzani M, Khaing SL, Wong YL, Su TT. Acceptability of women self-sampling versus clinician-collected samples for HPV DNA testing: a systematic review. J Low Genit Tract Dis. 2019;23(3):193–9.
18. Tatar O, Thompson E, Naz A, Perez S, Shapiro GK, Wade K, et al. Factors associated with human papillomavirus (HPV) test acceptability in primary screening for cervical cancer: A mixed methods research synthesis. Prev Med. 2018;116:40–50.

	19. Tatar O, Wade K, McBride E, Thompson E, Head KJ, Perez S, et al. Are health care professionals prepared to implement human papillomavirus testing? A review of psychosocial determinants of human papillomavirus test acceptability in primary cervical cancer screening. J Womens Health (Larchmt). 2020;29(3):390–405. 20. Vallone F, Lemmo D, Martino ML, Donizzetti AR, Freda MF, Palumbo F, et al. Factors promoting breast, cervical and colorectal cancer screenings participation: A systematic review. Psychooncology. 2022;31(9):1435–47. 21. Walji LT, Murchie P, Lip G, Speirs V, Iversen L. Exploring the influence of rural residence on uptake of organized cancer screening: a systematic review of international literature. Cancer Epidemiol. 2021;74:101995. 22. Murfin J, Irvine F, Meechan-Rogers R, Swift A. Education, income and occupation and their influence on the uptake of cervical cancer prevention strategies: A systematic review. J Clin Nurs. 2020;29(3–4):393–415. 23. Wearn A, Shepherd L. Determinants of routine cervical screening participation in underserved women: a qualitative systematic review. Psychol Health. 2024;39(2):145–70. 24. Zhang W, Gao K, Fowkes FJI, Adeloye D, Rudan I, Song P, et al. Associated factors and global adherence of cervical cancer screening in 2019: a systematic analysis and modelling study. Glob Health. 2022;18(1):101. 25. Nishimura H, Yeh PT, Oguntade H, Kennedy CE, Narasimhan M. HPV self-sampling for cervical cancer screening: a systematic review of values and preferences. BMJ Glob Health. 2021;6(5):e003743. 26. Petersen Z, Jaca A, Ginindza TG, Maseko G, Takatshana S, Ndlovu P, et al. Barriers to uptake of cervical cancer screening services in low-and-middle-income countries: a systematic review. BMC Womens Health. 2022;22(1):486. 27. Stuart G, D'Lima D. Perceived barriers and facilitators to attendance for cervical cancer screening in EU member states: a systematic review and synthesis using the Theoretical Domains Framework. Psychol Health. 2022;37(3):279–330.	
ADOLOPMENT		
		il GdL EC-CvC aveva dato "Probably yes" come giudizio, sulla base del fatto che lo screening con test HPV è già stato implementato in diversi Stati. Il GdL italiano ha cambiato il giudizio, sulla base delle seguenti considerazioni: la disponibilità di citologi è sempre minore e i tempi di refertazione del test HPV sono inferiori a quelli della citologia; il GdL riconosce che esistono ancora differenze fra le regioni, ma la fattibilità è dimostrata

		dalle regioni che hanno già implementato lo screening con test HPV >30 anni e gli ostacoli che sussistono nelle regioni che non hanno ancora fatto questo passaggio sono superabili, e auspica che l'implementazione dell'uso del test HPV a partire dai 25 anni possa contribuire a raggiungere l'obiettivo di una sua diffusione omogenea in tutto il territorio italiano. Dunque il GdL cambia il giudizio della fattibilità in "Yes" in quanto in Italia attualmente si sta facendo quello che qui si considera l'intervento. Ma il panel giudica che anche il comparatore, che attualmente non è pratica corrente, sia fattibile. Per entrambi citologia e HPV il giudizion sulla fattibilità è Yes

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
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

TYPE OF RECOMMENDATION

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
●	○	○	○	○

CONCLUSIONS

Recommendation

The EC-CvC WG recommends using HPV detection test as the primary screening test for cervical cancer compared with cervical cytology, in asymptomatic populations with cervix aged 25–29 years in the context of an organised population-based screening programme (strong recommendation, high certainty of the evidence)

Remarks: Existing cytology programmes should transition to HPV-based screening for the age group 25–29 years. This recommendation requires the adoption of effective triage strategies.

ADOLOPMENT

Il panel italiano raccomanda l'uso del test HPV come test di screening primario per il tumore della cervice uterina, rispetto alla citologia cervicale, nelle popolazioni asintomatiche dotate di cervice di età compresa tra i 25 e i 29 anni, nell'ambito di un programma di screening organizzato su base di popolazione.

Osservazioni: I programmi basati sulla citologia attualmente in essere dovrebbero passare allo screening basato sull'HPV per la fascia d'età 25-29 anni. Tale raccomandazione richiede l'adozione di strategie di triage efficaci.

Justification

High-certainty evidence from RCTs and large observational studies shows delayed CIN2+/CIN3+ detection with cervical cytology compared with HPV detection test. The evidence also shows lower precancer and cancer rates following negative results of HPV detection test compared with cervical cytology. While cervical cytology results in fewer colposcopy referrals than HPV detection test, this can be offset by triage strategies. Cost-effectiveness studies favour starting screening with HPV detection test over cervical cytology at age 25 years.

This recommendation may change subsequently based on the review of evidence for triage of HPV-positive individuals.

ADOLOPMENT

In aggiunta alla giustificazione della raccomandazione EC-CvC, il panel italiano constata che il minor invio in colposcopia che si potrebbe avere con la citologia, non si osserva nei due studi condotti in Italia e analizzati per l'adolopment. Ciò riduce o annulla gli effetti desiderabili dello screening con Pap test nella fascia 25-29 anni.
Le evidenze di contesto hanno dunque confermato la raccomandazione forte a favore e l'alta certezza delle evidenze sui maggiori effetti desiderabili rispetto agli effetti indesiderati.

Subgroup considerations

This recommendation applies to general populations with cervix at average risk. Vaccination status may significantly impact strategies employed in this age group. Specific guidance for both higher-risk (immunocompromised) and lower-risk (vaccinated) populations will be detailed in later recommendations.

ADOLOPMENT

In Italia, la popolazione vaccinata prima dei 15 anni di età, secondo le attuali raccomandazioni, non dovrebbe essere invitata fra i 25 e i 29 anni.

Implementation considerations

It is expected that all EU Member States will use an appropriate triaging strategy for HPV-positive individuals, which will significantly reduce referral to colposcopy and associated harms. Moreover, the EC-CvC WG also acknowledged the impact of vaccination in the younger age groups, which will reduce HPV positivity and referral to colposcopy and resultant harms. The EC-CvC WG stresses that successful implementation depends on maintaining robust and adaptable monitoring systems that reflect the new realities of HPV-based screening programmes.

ADOLOPMENT

Il panel ritiene essenziale che il percorso sia accompagnato da una comunicazione chiara, equilibrata e rassicurante: occorre promuovere con convinzione l'importanza dello screening, dei controlli periodici e della prevenzione, ma evitare messaggi che possano generare allarmismi non necessari, soprattutto nelle fasce più giovani, spiegando in modo semplice il significato del test HPV, degli eventuali approfondimenti e degli intervalli dei controlli.

Monitoring and evaluation

The EC-CvC WG highlighted the importance of closely monitoring the downstream impact of HPV-based screening programmes – including triage, colposcopy referrals and treatments – especially if they transition from cytology-based screening. The Quality Assurance Scheme, currently being developed under EC-CvC, will play a central role in supporting countries to monitor the implementation of this recommendation, ensuring that changes are evidence-based and do not lead to unintended consequences. The EC-CvC WG stressed that successful implementation depends not only on test performance but also on maintaining robust and adaptable monitoring systems that reflect the new realities of HPV-based screening programs.

ADOLOPMENT

Il panel sottolinea che deve essere posta attenzione sui profili di accettabilità ed equità, monitorando la qualità del percorso, per garantire una reale adesione consapevole allo screening.
Inoltre deve essere monitorata l'applicazione della raccomandazione nei programmi, per garantire equità orizzontale fra le diverse aree geografiche del Paese. Necessario monitorare l'implementazione nelle differenti macroaree.

Research priorities

The EC-CvC WG considered monitoring type-specific HPV prevalence in this age group a research priority. This is increasingly important as more vaccinated individuals reach screening age.

ADOLOPMENT

REFERENCES SUMMARY

1. ECIS , . ECIS - European Cancer Information System.2024.
2. Ferlay J, Ervik,M,Lam,F,Laversanne,M,Colombet,M,Mery,L,Piñeros,M,Znaor,A,Soerjomataram,I,Bray,F.. Global Cancer Observatory: Cancer Today..International Agency for Research on Cancer; 2024.
3. Popadiuk, C, Gauvreau, C L, Bhavsar, M, Nadeau, C, Asakawa, K, Flanagan, W M, Wolfson, M C, Coldman, A J, Memon, S, Fitzgerald, N, Lacombe, J, Miller, A B. Using the Cancer Risk Management Model to evaluate the health and economic .Current oncology (Toronto, Ont.); 2016.
4. Ronco G, Giorgi-Rossi P,Carozzi F,Confortini M,Dalla Palma P,et al. Effi cacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial.Lancet Oncol; 2010.
5. Ogilvie, GS, Krajden, M, Van, ND. HPV For Cervical cancer screening (HPV FOCAL): Complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid based cytology for cervical cancer.Int J Cancer; 2017.
6. Ogilvie GS, van Niekerk D,Krajden M,Smith LW,Cook D,Gondara L,Ceballos K,Quinlan D,Lee M,Martin RE,Gentile L,Peacock S,Stuart GCE,Franco EL,Coldman AJ. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial.JAMA; 2018.
7. Rebolj M, Mathews CS,Pesola F,Castañon A,Kitchener H, Group, HPV,Pilot,Steering. Acceleration of cervical cancer diagnosis with human papillomavirus testing below age 30: Observational study.Int J Cancer; 2022.
8. Kitchener, HC. he 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.
9. Marques, P, Nunes, M, Antunes, MDL, Heleno, B, Dias, S. Factors associated with cervical cancer screening participation among migrant women in Europe: a scoping review.Int J Equity Health; 2020.

ADOLOPMENT
Pasquale L, Rossi PG, Carozzi F, Domenighini S, Ruggeri C, Cecconami L, Morana C, Chiaramonte M, Chiudinelli D, Piccolomini M, Marchione R, Confortini M. HPV screening performance indicators in women who previously tested HPV-negative: The second round of Vallecamonica screening programme, Northern Italy. J Med Screen. 2020 Dec;27(4):207-214. doi: 10.1177/0969141320905325. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32102618.
Pasquale L, Giorgi Rossi P, Carozzi F, Pedretti C, Ruggeri C, Scalvinoni V, Cotti Cottini M, Tosini A, Morana C, Chiaramonte M, Sacristani M, Cirelli R, Chiudinelli D, Piccolomini M, Marchione R, Romano L, Domenighini S, Pieracci G, Confortini M. Cervical cancer screening with HPV testing in the Valcamonica (Italy) screening programme. J Med Screen. 2015 Mar;22(1):38-48. doi: 10.1177/0969141314561707. Epub 2014 Nov 27. PMID: 25431452.

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

Raccomandazioni su età della popolazione target e test primario da

utilizzare per lo screening cervicale – Adozione linee guida europee 2025

Allegato 4 – *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 e il Co-Chair metodologico 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 quattro partecipanti del Panel (Dott.ssa Maria Benevolo, Dott.ssa Francesca Carozzi, Dott. Vincenzo Maccallini, Dott.ssa Cristina Sani) 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 F Carozzi, Dott. V Maccallini, Dott.ssa C Sani.

Padova, 30 settembre 2026



GISCi

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Io, sottoscritta, Dott.ssa Annarosa Del Mistro, 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 Annarosa Del Mistro

Dott.ssa Annarosa Del Mistro
Presidente GISCi

GISCi, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma
C.F. 97587420015 – P.IVA 05 777 23 04 82
e-mail: segreteria@gisci.it
Sede legale: c/o studio Dott. Francesco Liverini; Via Giovan Battista Amici, 20 - Firenze
www.gisci.it

CNEC Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure

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

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupa_tional_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 soggetti[1] 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 familiari[2] 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: 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.IT

Argomento/titolo della Linea Guida: LINEE GUIDA CONDIVISE SULLA PREVENZIONE DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

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

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 Impiego Si ☐ No **X**

Se "Si' compilare la seguente tabella		
Interesse Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapista 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

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 **X**	No ☐

Se "Si' compilare la seguente tabella

Interesse
Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

SUPPORTO FINANZIARIO E NON FINANZIARIO PER LO STUDIO NTCC2

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)

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
ISTITUTI 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: 47.000 euro una tantum

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

HOLOGIC SRL non attuale
ROCHE DIAGNOSTICS non attuale
BECTON & DICKINSON 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 **X**

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?

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 **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.***	Si ☐	No X
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 **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

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.

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 riporatta 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	
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: 11/08/2026 **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: 11/08/2026 **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: 11/08/2026 **Firma**_____

CNEC Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure

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

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupa__tional_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 soggetti[1] 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 familiari[2] 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: Francesca Maria Carozzi

Codice Fiscale: CRZFNC56P51B832X

Titolo di studio: Biologo

Ente/organizzazione di appartenenza: In quiescenza

E-mail: frakaro@gmail.com

Argomento/titolo della Linea Guida: LINEE GUIDA CONDIVISE SULLA PREVENZIONE DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

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 molecolare e citologo

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 Si☐ No☐X

Se "Si' compilare la seguente tabella		
Interesse Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapista 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

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 ☐ 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.) 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 ☐ X

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?

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 ☐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.***	Si ☐	No ☐X
	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 ☐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

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.

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 riporatta 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?*** ***FACCIO PARTE COME ESPERTO DELLO WORKING GROUP EU-WHO-IARC CHE HA SVILUPPATO LE LINEE GUIDA EUROPEE SULLA CERVICE , INCARICO NON RETRIBUITO CHE PREVEDE SOLO IL RIMBORSO SPESE DI VIAGGIO E PERNOTTAMENTO PER I GIORNI DELLE RIUNIONI IN PRESENZA A LIONE ALLO IARC O A ISPRA A VARESE***	Si ☐X	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 ☐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

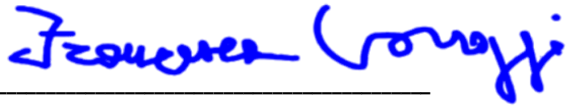
Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	***FACCIO PARTE COME ESPERTO DELLO WORKING GROUP EU-WHO-IARC CHE HA SVILUPPATO LE LINEE GUIDA EUROPEE SULLA CERVICE , INCARICO NON RETRIBUITO CHE PREVEDE SOLO IL RIMBORSO SPESE DI VIAGGIO E PERNOTTAMENTO PER I GIORNI DELLE RIUNIONI IN PRESENZA A LIONE ALLO IARC O A ISPRA A VARESE***
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*): 21 AGOSTO 2026

Firma_____



DICHIARAZIONE

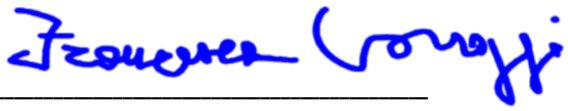
Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

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*): 21 AGOSTO 2026

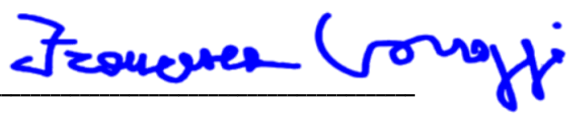
Firma_____



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*): 21 AGOSTO 2026

Firma_____



CNEC Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure

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

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupa__tional_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 soggetti[1] 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 familiari[2] 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: Paolo Giorgi Rossi

Codice Fiscale: grgpla71b11h501b

Titolo di studio: PhD

Ente/organizzazione di appartenenza: AUSL-IRCCS di Reggio Emilia

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

Argomento/titolo della Linea Guida: LINEE GUIDA CONDIVISE SULLA PREVENZIONE DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

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.

epidemiologo

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 Si☐ No☐x

Se "Si' compilare la seguente tabella		
Interesse Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapista 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

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☐x	No☐

Se "Si' compilare la seguente tabella

Interesse
Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Come Ex PI dello studio NTCC2, finanziato dal Ministero della Salute, ho condotto trattative con Roche, Hologic, Becton Dickinson, Fujrebio per ottenere reagenti a prezzi ridotti o gratis

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, Fujrebio

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 operative partner del progetto NTCC2. Nessun reagente è stato direttamente utilizzato dall'AUSL-IRCCS di Reggio Emilia

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

Roche, approx 100000
Hologic, approx 150000
Becton Dickinson, approx 50000
Fujrebio, nessuno

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

Roche, 2013-2022
Hologic, 2013-2017
Becton Dickinson, 2020-oggi
Fujrebio, possibile collaborazione futura

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 ☐x

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?

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 ☐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.***	Si ☐	No ☐x
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 ☐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

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.

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 riporatta 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 ☐x	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 ☐x	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 ☐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	Sono membro dell'European Commission Initiative on Cervical Cancer (EC-CvC) Sono coinvolto nella JA europea EUCanScreen e in particolare coordino il task 9.3 sulla stratificazione del rischio nello screening cervicale
N. 5b	Ho ricevuto un compenso dalla IARC per il lavoro svolto nella preparazione dei materiali realitvi allo sviluppodelel Linee guida europee sullo screening della cervice uterina.
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	Sono coinvolto iun molti studi che hanno prtato alla produzione di evidenz rilevanti per queste linee guida: NTCC (collaboratore e local PI)

	NTCC2 exPI Sono stato presidente del GISCi Ho sostenuto posizioni in favore dei programmi di screening organizzati e finanziati dal servizio sanitario sulla base sia di evidenza scientifiche sia di valori etici.

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*):
Firma_____

Firmato da:
PAOLO GIORGI ROSSI
Codice fiscale: GRGPLA71B11H501B
Valido da: 21/12/2022 a: 21/12/2028
Certificato emesso da: Actalis EU Qualified Certificates CA G1, Actalis S.p.A., IT
Riferimento temporale 'SigningTime': 18/08/2026 09:44:53 (UTC+01:00)
Motivo: Approvo il documento

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*):
Firma_____

Firmato da:
PAOLO GIORGI ROSSI
Codice fiscale: GRGPLA71B11H501B
Valido da: 21/12/2022 a: 21/12/2028
Certificato emesso da: Actalis EU Qualified Certificates CA G1, Actalis S.p.A., IT
Riferimento temporale 'SigningTime': 24/09/2026 09:28:56 (UTC+01:00)
Motivo: Approvo il documento

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_____

Firmato da:
PAOLO GIORGI ROSSI
Codice fiscale: GRGPLA71B11H501B
Valido da: 21/12/2022 a: 21/12/2028
Certificato emesso da: Actalis EU Qualified Certificates CA G1, Actalis S.p.A., IT
Riferimento temporale 'SigningTime': 24/09/2026 09:29:51 (UTC+01:00)
Motivo: Approvo il documento

CNEC Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure

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

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupa__tional_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 soggetti[1] 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 familiari[2] 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: VINCENZO MACCALLINI

Codice Fiscale: MCCVCN54P22A100O

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: LINEE GUIDA CONDIVISE SULLA PREVENZIONE DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

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 Si ☐ No ☒

Se "Si' compilare la seguente tabella		
Interesse Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapista 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 ☒
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

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.) 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 ☒

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?

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

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

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 [X]	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 del 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 [X]	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".
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.

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 riporatta 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*): 28/07/2026
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*): 28/07/2026
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*): 28/07/2026
Firma_____ 

CNEC Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure

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

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupa__tional_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 soggetti[1] 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 familiari[2] 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: CRISTINA SANI

Codice Fiscale: SNACST65E41D612M

Titolo di studio: BIOLOGO

Ente/organizzazione di appartenenza: ISPRO

E-mail: c.sani@ispro.toscana.it

Argomento/titolo della Linea Guida: LINEE GUIDA CONDIVISE SULLA PREVENZIONE DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

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

Membro del Panel di esperti in qualità di biologo molecolare

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 Si ☒ No ☐

Se "Si' compilare la seguente tabella		
Interesse Specificare l'impiego: Esperto dell?organizzazione dello screening cervicale in Italia		
Membro esperto del gruppo Expert Network on Cervical Cancer, coming from countries all over the EMEA LATAM region (ROCHE International)		

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 Diagnostics International Ltd. Medical & Government Affairs
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
4500 € totale da settembre 2025 a febbraio 2026
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
Non attuale cessato a Febbraio 2026

1b	***Consulenza***	Si ☒	No ☐
Se "Si' compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare la consulenza			
Meeting "*Strategie di triage nello screening del tumore alla cervice uterina - Dalle linee guida all'implementazione della doppia colorazione p16/Ki67 con CINtec® PLUS*".			
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 Diagnostics S.p.A 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			
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
2500 € giornaliero
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
Non attuale Cessato a Novembre 2025

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
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.) 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 ☒

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?

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
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

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

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 ☒

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.

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

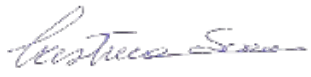
6a	***Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità 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*): 18/08/2026
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*): 18/08/2026
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*): 18/08/2026
Firma_____ 