

**La terapia
del Mieloma Multiplo:
linee-guida della
Società Italiana di
Ematologia**

versione 3.5

(18 aprile 2021)



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 23 aprile 2021**



INDICE

	pagina
Il problema clinico	5
Gli obiettivi della linea-guida.....	5
Popolazione target	6
Utenti	6
Metodi	6
Gruppo di sviluppo delle Linee Guida	9
Revisori Esterni	9
Gestione dei Conflitti di Interesse.....	9
Selezione dei quesiti	13
Pazienti di nuova diagnosi eleggibili a trapianto	15
Quesito 1.....	17
Quesito 2.....	24
Pazienti di nuova diagnosi non-eleggibili a trapianto	30
Quesito 3.....	33
Quesito 4.....	39
Quesito 5.....	44
Pazienti recidivati/refrattari (1 [^] o 2 [^] recidiva)	50
Quesito 6.....	51
Pazienti in recidive avanzate	58
Pazienti ad alto rischio citogenetico	60
Strategie trapiantologiche.....	62
Lista completa delle raccomandazioni	65
AGREE	69
Riferimenti bibliografici	79
Schemi di trattamento di nuova approvazione	87
Criteri di risposta	89
Stringhe di ricerca e diagrammi PRISMA	90
COI del Comitato Scientifico.....	94

ABBREVIAZIONI

AE eventi avversi

AIOM Associazione Italiana Oncologia Medica

ASCO American Society Clinical Oncology

BITE bispecific T-cell engager

CAR-T chimeric antigen receptor T-cell

CCO Cancer Care Ontario

CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use

CI intervallo di confidenza

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

COI potenziali conflitti di interesse

CR risposta completa

EMA European Medicine Agency

GITMO Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo

HR hazard ratio

IMiD agenti immunomodulanti (thalidomide, lenalidomide, pomalidomide)

IMWG International Myeloma Working Group

IP inibitori del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib)

MAIC matched-adjusted indirect comparison

MM mieloma multiplo

MRD malattia minima residua

NDMM mieloma multiplo di nova diagnosi

NDMM NTE mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibile a trapianto

NDMM TE mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibile a trapianto

NMA network meta-analysis

NNH numero necessario da trattare per incorrere in un evento indesiderato

NNT numero necessario da trattare per incorrere in un evento desiderato

OR odds ratio

ORR risposta globale

OS sopravvivenza globale

PFS sopravvivenza libera da progressione

PICO Patient Intervention Comparator Outcome

PR risposta parziale

QOL qualità della vita

Rd Lenalidomide-desametasone

RCT trial clinico randomizzato

SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

SIE Società Italiana di Ematologia

SIES Società Italiana di Ematologia Sperimentale

SNLG Sistema Nazionale Linee Guida

SPM neoplasie secondarie

VMP Bortezomib-Melfalan-Prednisone

VRD Bortezomib-Lenalidomide-Desametasone

VTD Bortezomib-Talidomide-Desametasone

Il problema clinico

Il Mieloma Multiplo (MM) è la seconda neoplasia ematologica più frequente. Può presentarsi nel corso della vita di 1:94 individui di sesso maschile e 1:133 individui di sesso femminile (AIRTUM 2020) ed è responsabile di un rilevante impatto in termini di mortalità, morbidità, costi sanitari e costi sociali. L'incidenza annuale di nuovi casi in Italia è di 11.1/100,000 abitanti, ovvero 5,759 nuovi caso/anno (AIRTUM 2020). Inoltre sono riportati oltre 28,000 casi prevalenti (AIRTUM Tumori Rari 2015, Busco 2016). In ragione dell'età alla diagnosi (mediana 72 anni; Scotti 2018) un quarto dei pazienti presenta comorbidità vascolari e/o renali (Corrao 2016). Sia l'età che le comorbidità determinano la aspettativa di sopravvivenza di un MM di nuova diagnosi (NDMM), che attualmente in Italia è riportata essere di 5 anni (AIRTUM 2020). Anche la qualità di vita dei pazienti con MM risulta significativamente ridotta, dal 15% al 40% rispetto alla popolazione generale, in ragione soprattutto del dolore e della disabilità funzionale (Mehta 2020). Il numero mediano di trattamenti che un paziente riceve è di 2 (Corrao 2016) e i costi sanitari attesi in Italia sono superiori a €15,000/anno (Panjabi 2016, Petrucci 2013, dePortu 2011), ma i costi sociali sono di un ordine di grandezza superiore rispetto ai costi sanitari (Jackson 2019).

La sopravvivenza del MM è nettamente migliorata negli ultimi 10 anni grazie all'introduzione di numerose nuove strategie farmacologiche e cellulari (Langseth 2020, AIRTUM 2015, AIRTUM 2020, Lichtenberg 2016). Il rapido cambiamento delle terapie disponibili ha reso necessario un altrettanto rapido ed efficiente adattamento delle raccomandazioni per la pratica clinica, in modo da garantire un'adozione appropriata delle nuove tecnologie nel momento in cui si rendono disponibili in Europa e in Italia.

Gli obiettivi della linea-guida

Obiettivi generali

Le presenti linee-guida hanno l'obiettivo di definire i livelli minimi di assistenza terapeutica dei pazienti con MM gestiti nelle istituzioni sanitarie italiane, in linea con le tecnologie terapeutiche disponibili in Europa e con le indicazioni cliniche internazionali.

Le presenti linee-guida non includono il processo diagnostico e la terapia di supporto del MM, né la gestione delle patologie correlate, quali amiloidosi, POEMS e leucemia plasmacellulare.

Popolazione target

I pazienti oggetto della presente linea-guida sono i pazienti con MM diagnosticato in base alla presenza di $\geq 10\%$ di plasmacellule clonali nel midollo osseo (o dimostrazione istologica di plasmocitoma osseo o extramidollare) e che necessitano di immediato inizio della terapia sulla base di almeno uno dei seguenti criteri addizionali di danno d'organo o biomarcatori di malignità raccomandati dall'IMWG: anemia (emoglobina ≤ 10 g/dl o inferiore di 2 g/dl rispetto al limite inferiore di normalità), insufficienza renale (creatinina serica > 2 g/dl o clearance della creatinina < 40 ml/minuto), ipercalcemia (valori calcemia superiori ai limiti della norma), lesioni ossee (almeno una lesione osteolitica >5 mm dimostrata agli studi di imaging con TC total body o PET/TC), un rapporto tra le catene leggere libere seriche ≥ 100 con un aumento > 100 mg/dl della catena leggera coinvolta, la presenza di plasmacellule clonali nel midollo osse in percentuale $\geq 60\%$, la presenza di almeno due lesioni scheletriche focali >5 mm alla risonanza magnetica nucleare.

Utenti

I destinatari della presente linea-guida sono:

- i medici responsabili della gestione clinica dei pazienti con MM (ematologi, oncologi, internisti, geriatri, trasfuzionisti)
- i farmacisti ospedalieri responsabili della preparazione dispensazione delle terapie ai pazienti con MM
- le istituzioni oncologiche responsabili della gestione clinica dei pazienti con MM
- le associazioni dei pazienti
- le agenzie governative responsabili delle autorizzazioni di nuove tecnologie sanitarie e del loro monitoraggio

I metodi

GRADE-ADOPTMENT

In accordo con il manuale metodologico delle Linee-Guida SIE (CUBE GUIDELINES versione 2.1) e in accordo con il CNEC (Centro nazionale per L'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure), è stata designata come linea-guida backbone di riferimento quella pubblicata da ASCO/CCO (American Society of Clinical Oncology / Cancer Care Ontario) nel 2019.

I COI del Comitato Metodologico, del Comitato Scientifico SIE, dei rappresentanti delle Società scientifiche e del rappresentante degli Stakeholder sono stati raccolti preliminarmente dalla Segreteria SIE.

In data 18 maggio 2020 il Comitato Metodologico ha coordinato una riunione virtuale di formazione metodologica del Comitato Scientifico e ha condiviso con lo stesso lo “scope” della linea-guida e i criteri per la scelta dei quesiti meritevoli di una revisione (manuale CUBE GUIDELINES 2-3.2-a 2-3.2-b). In data 6 luglio il Comitato Metodologico ha coordinato una riunione virtuale di formazione metodologica degli Stakeholders.

In data 14 luglio e 6 ottobre 2020 il Comitato Metodologico ha coordinato le riunioni virtuali durante le quali sono state discusse le raccomandazioni da “adattare” o sviluppare “de novo” relativamente ai quesiti selezionati e ha presieduto alla votazione relativamente alla forza delle raccomandazioni da parte del Comitato Scientifico, dei Rappresentati delle Società Scientifiche non-SIE e del rappresentante dei pazienti (sezione CUBE GUIDELINES 2-3), che globalmente nomineremo come “Panel Votante” nel resto del documento.

Ricerca sistematica dell’evidenza

La base dell’evidenza selezionata per la linea-guida ASCO/CCO includeva 124 studi: 93 RCT, 23 meta-analisi e 3 studi di fase II.

E’ stata condotta una ricerca sistematica dell’evidenza di alta qualità pubblicata da giugno 2018 nelle seguenti banche dati: EMBASE, Cochrane, MEDLINE/PubMed. Sono stati selezionati i record in lingua inglese relativi a pubblicazioni in extenso di RCT o meta-analisi pertinenti al trattamento del mieloma multiplo.

In particolare, è stata condotta un’umbrella review (Poli 2018) delle meta-analisi pubblicate sui MM di nuova diagnosi (NDMM) non eleggibili a trapianto (NTE): le 6 network meta-analysis identificate sono state sottoposte a valutazione critica della qualità applicando gli score AMSTAR e ROBIS-2, una valutazione della completezza e una valutazione dei COI, allo scopo di proporre al Panel Votante la migliore fonte di evidenza a supporto dei confronti indiretti tra i trattamenti.

Durante il primo meeting con il Comitato Scientifico sono stati presentati i risultati della suddetta revisione della letteratura allo scopo di supportare la scelta dei quesiti meritevoli di revisione.

Successive ricerche sistematiche sono invece state mirate ai singoli quesiti clinici. Per i quesiti 1-5 sono state inoltre condotte revisioni sistematiche dedicate agli impatti dei trattamenti analizzati sulla qualità di vita e sul consumo di risorse o sulla costo-efficacia: tali ricerche hanno incluso anche pubblicazioni non in extenso e il database TRIP.

Sviluppo GRADE dei Quesiti Clinici

I Quesiti Clinici selezionati sono stati affrontati secondo la metodologia GRADE in accordo con le indicazioni riportate nel Manuale Metodologico SNLG (Sistema Nazionale Linee Guida).

Il Comitato Metodologico ha formulato adeguatamente i PICO (Patient-Intervention-Comparator-Outcome) relativi ai quesiti selezionati definendo opportunamente la terapia di confronto (Comparator) in accordo con lo Standard-of-Care attuale in Italia.

Il Comitato Metodologico ha quindi condotto le sopra-indicate revisioni della letteratura mirate ai confronti specifici identificati nei PICO e ha predisposto le Tabelle Evidence-to-Decision per supportare la formulazione delle raccomandazioni.

L'impatto dei nuovi trattamenti di prima linea sul consumo di risorse è stato revisionato dal Comitato scientifico attraverso specifiche ricerche bibliografiche e presentato agli Stakeholders in forma documentale preliminare e durante le riunioni virtuali.

Gli obiettivi della terapia, gli effetti desiderabili e indesiderabili rilevanti e l'incertezza in merito agli esiti sono stati identificati per ogni scenario clinico. Sono stati invece istanziati per ogni singolo PICO l'entità degli eventi desiderabili e indesiderabili e il loro rapporto, l'entità dell'impatto sulle risorse sanitarie (costi e costo-efficacia), le possibili barriere all'equità di accesso e all'implementazione. L'accettabilità da parte dei due principali stakeholders è stata direttamente discussa dai rappresentanti delle società scientifiche e dal rappresentante dei pazienti.

La formulazione finale di ogni raccomandazione modificata/de novo relativa ai suddetti quesiti è stata votata dai 10 aventi diritto al voto, previa verifica di eventuali astensioni. La forza della suddetta raccomandazione è stata altrettanto formalmente votata durante le riunioni operative virtuali e riconfermata nella sua versione documentale finale.

Le considerazioni sui sottogruppi, le richieste di monitoraggio e valutazione delle priorità per la ricerca sono state invece raccolte dal Comitato metodologico durante le riunioni virtuali e successivamente approvate dal Comitato Scientifico nella redazione finale del documento.

Gruppo di sviluppo della Linee Guida

COMITATO SCIENTIFICO		
Coordinatore	Petrucci Maria Teresa	Università La Sapienza, Roma
Panel Esperti	Bringhen Sara	Città della Salute, Torino
	Offidani Massimo	AOU Ospedali Riuniti di Ancona
	Zambello Renato	AOU di Padova
	Zamagni Elena	Istituto Seragnoli, Università degli Studi di Bologna
Gruppo Metodologico	Marchetti Monia	Az. Osp. SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria
	Panella Massimiliano	Università Piemonte Orientale

RAPPRESENTANTI DI ALTRE SOCIETA' SCIENTIFICHE E DEI PAZIENTI		
SIES	Musto Pellegrino	Università di Bari
GITMO	Bruno Benedetto	Città della Salute, Università degli Studi di Torino BM Transplant Center – University of New York
AIOM	Proserpio Ilaria	Ospedale di Circolo ASST SetteLaghi, Varese
Pazienti	Felice Bombaci	Associazione Italiana Leucemie, Linfomi, Mieloma

Revisori Esterni

Boccardo Mario	Città della Salute, Università degli Studi di Torino
Cavo Michele	Istituto Seragnoli, Università degli Studi di Bologna
Corso Alessandro	Ospedale Civile di Legnano
Di Raimondo Francesco	Università degli Studi di Catania

Gestione dei Conflitti di Interesse

In accordo con il Codice di Condotta Rev2 della Società Italiana di Ematologia (approvato dal Consiglio Direttivo il 15 febbraio 2021):

Si intende per conflitto di interesse la situazione in cui gli interessi materiali privati di un individuo, indipendentemente dal valore, possono influenzare o possono essere percepiti come influenzanti le proprie decisioni, azioni o presentazioni scientifiche o rischiano di contrastare con i fini Statutari di SIE ed il rispetto della Legge.

Un interesse esterno da parte di un Socio può esistere e non essere eliminabile, ma ciò che è fondamentale è che esso venga sempre chiaramente esplicitato e che la sua esistenza non sia considerata tale da compromettere l'integrità scientifica ed educativa nell'ambito delle attività della Società. Nel presente Codice di Condotta vengono definiti principi e comportamenti in base ai quali sia agevolata l'individuazione di conflitti di interesse non compatibili con le attività della Società.

Sono soggetti a potenziale rischio di conflitto di interesse:

- Le persone (soci o meno) coinvolte nei processi decisionali della Società (incarichi in organi deliberativi o amministrativi di SIE);
- le persone (soci o meno) coinvolte nei processi di formazione, sviluppo di linee-guida/position papers/pubblicazioni scientifiche.

Il conflitto di interessi riguarda azioni finalizzate a favorire interessi di terzi oppure personali propri o del proprio coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado.

Nell'ambito del Conflitto di Interesse tutti i destinatari del presente Codice devono recepire e condividere i seguenti principi guida:

- gli interessi personali non devono influenzare le decisioni proprie o di altri in merito alla cura dei pazienti;
- l'attività educativa e scientifica fornita deve essere priva di distorsioni derivanti da considerazioni di tipo finanziario o commerciale;
- sebbene esistano opportunità di collaborazione tra SIE e le aziende Farmaceutiche o altre società commerciali, i profitti derivanti devono essere destinati allo sviluppo della missione della Società escludendo ogni possibile azione di marketing o comunque finalizzata ad interessi personali;
- il personale SIE ed i partecipanti agli eventi sono sensibilizzati ed invitati ad evidenziare ogni percezione di distorsione derivante da potenziali conflitti di interesse.

Sono considerati interessi finanziari rilevanti quelli avvenuti negli ultimi 12 mesi nella forma di possesso di azioni, retribuzioni per impiego, consulenza (in questo caso sono intesi anche partners e coniugi), fondi di ricerca, onorari, brevetti e royalties, membri di speakers bureau, partecipazione

a advisory boards, perizie, supporto per i costi di partecipazione ai congressi. Il concetto di “*possesso di azioni*”, qui sopra riportato, deve intendersi ad ampio spettro (e, dunque, ivi inclusi, oltre alle partecipazioni societarie e ai titoli azionari, ad esempio anche obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli, e/o comunque interessi commerciali che derivino da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.). SIE considera tutte queste situazioni come conflitti di interesse relativi che vanno dichiarati in occasione di eventi educazionali, stesura di position papers o di linee guida; e con precisazione che il conflitto di interesse viene considerato come relativo ad eccezione delle ipotesi appresso specificate (si vedano in dettaglio i successivi paragrafi “*Conflitto di interessi e sviluppo delle Linee Guida*” e “*Conflitto di interesse relativo a presentazioni a Congressi o Riunioni Scientifiche SIE*”).

Non sono considerati conflitti di interesse compensi ricevuti come esperti nella valutazione di richieste di grant o onorari da istituzioni accademiche per esempio per seminari o conferenze. Qualora vi sia controversia sull’esistenza di un conflitto di interessi a entrambe le parti hanno la possibilità di discutere apertamente il problema e la decisione finale viene presa a maggioranza dopo votazione nel consiglio direttivo a cui non partecipa il soggetto a potenziale conflitto.

In presenza di un conflitto di interesse e relativamente alla materia del conflitto, il socio SIE non deve assumere decisioni in nome di SIE o discuterne senza evidenziare il proprio conflitto, partecipare a decisioni o votazioni, sostenere di rappresentare SIE in discussioni con terze parti, violare la legge relativa all’insider trading.

Le possibili sanzioni previste nel caso il conflitto sia considerato reale ed il Socio abbia agito non rispettando le indicazioni di cui al capoverso precedente sono:

- 1) Chiedere al socio di scegliere tra il suo ruolo in SIE e l’attività che genera il conflitto di interessi
- 2) Proibire al socio di prendere decisioni, all’interno di SIE, che siano inerenti al suo conflitto di interesse
- 3) Proibire al socio di partecipare come relatore o moderatore a simposi sponsorizzati durante il Congresso SIE
- 4) Escludere il socio dalle pubblicazioni di SIE
- 5) Escludere il socio dalle commissioni di SIE
- 6) Esclusione dalla Società SIE

Conflitto di interessi e sviluppo delle Linee Guida

Le linee guida sono strumenti per orientare le scelte assistenziali degli operatori e per favorire la partecipazione informata del malato. Si tratta di raccomandazioni sviluppate per aiutare i clinici (e i cittadini) nelle decisioni in merito al carattere appropriato delle cure in determinate circostanze. I membri di Commissioni, comitati, gruppi incaricati di redigere linee guida o position papers per conto di SIE debbono sempre presentare la Dichiarazione dei propri eventuali e potenziali conflitti di interessi, come da Modulo di Dichiarazione il cui facsimile è pubblicato sul sito <http://www.siematologia.it>, e il cui contenuto deve intendersi integralmente richiamato anche nel presente Codice di Condotta. I soci SIE e in generale i soggetti anche terzi che sono stati principal investigator di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l’Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione. Altresì: i soggetti che detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni (o i cui familiari, da intendersi come: coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado, detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni) di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG; il concetto di possesso di “azioni” deve intendersi ad ampio spettro (e, dunque, ivi inclusi, oltre alle partecipazioni societarie e ai titoli azionari, ad esempio anche obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli, ecc.). Altresì: i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture*, partecipazioni a CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.

Ogni documentazione sviluppata deve essere fondata sui principi di:

- Evidence based medicine
- Documenti di consenso
- Opinione di esperti
- Miglior pratica clinica consolidata

Nello sviluppo delle linee guida, ciascun partecipante coinvolto deve attenersi rigorosamente alle procedure SIE previste in base alle direttive emanate dall’Istituto Superiore di Sanità.

Aspetti medico-legali

Nonostante le migliori intenzioni è possibile che il lettore delle raccomandazioni ne interpreti in modo errato il senso. Questo aspetto è particolarmente rilevante se le linee guida vengono usate per contenziosi medico-legali. La raccomandazione derivante dall'applicazione del metodo GRADE è la risultante del bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli di diverse alternative terapeutiche a fronte dei valori e delle preferenze del paziente.

Quando c'è relativa incertezza nella superiorità di un intervento rispetto ad un altro il panel esprime una raccomandazione "condizionale" (o debole) a favore o contro il trattamento. Questo tipo di raccomandazione lascia spazi al processo decisionale medico-paziente e non deve quindi essere letta in chiave di obbligo di prestazione da parte del medico curante.

In questo senso le raccomandazioni non possono essere interpretate come "standard terapeutici" nemmeno quando sono classificate "forti" perché anche in questo caso vanno considerate le circostanze e le preferenze uniche del singolo paziente.

Da quanto esposto risulta evidente che per il singolo paziente il corso di azioni più appropriato possa essere opposto alla raccomandazione della linea guida, tanto più se la raccomandazione è 'condizionale.

Selezione dei quesiti

Durante il primo incontro virtuale (26-5-2020) il Panel ha concordato la scelta di 2 criteri proposti dal Gruppo Metodologico ovvero che fossero meritevoli di revisione i quesiti clinici per i quali, negli ultimi 18 mesi (ovvero da giugno 2018, data cut-off della revisione della letteratura funzionale alle linee-guida ASCO/CCO):

- 1) Si fosse resa disponibile nuova evidenza di alta qualità (RCT pubblicati in extenso o meta-analisi)
- 2) Fossero stati autorizzati da EMA (European Medicines Agency) nuovi trattamenti

Non sono stati affrontati quesiti relativi alle metodiche di imaging per la verifica e il monitoraggio della risposta né quesiti sulla gestione terapeutica della leucemia plasmacellulare o dei plasmocitomi. Non sono inoltre stati affrontati quesiti relativi alla gestione delle complicanze del MM e alla terapia di supporto.

Dal sito EMA sono state identificate le seguenti approvazioni farmacologiche nell'ambito del mieloma multiplo da gennaio 2019:

- a) Daratumumab-Bortezomib-Talidomide-Desametasone per NDMM eleggibile a trapianto
- b) Daratumumab-Bortezomib-Melfalan-Prednisone per NDMM non eleggibile a trapianto

- c) Daratumumab-Lenalidomide-Desametasone per NDMM non eleggibile a trapianto
- d) Bortezomib-Lenalidomide- Desametasone per NDMM non eleggibile a trapianto
- e) Isatuximab-Pomalidomide-Desametasone per MM $\geq 3^{\text{a}}$ linea
- f) Elotuzumab-Pomalidomide-Desametasone per MM $\geq 3^{\text{a}}$ linea
- g) Bortezomib-Pomalidomide-Desametasone per MM $\geq 2^{\text{a}}$ linea (lenalidomide in una delle linee precedenti)

E' stata inoltre autorizzata la formulazione sottocutanea di Daratumumab.

Infine, sono state rilevate le approvazioni dei seguenti farmaci generici:

- Bortezomib Fresenius Kabi (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP 20-9-2019)
- Lenalidomide Accord (CHMP 7-01-2020)

La revisione sistematica della letteratura da giugno 2018 a luglio 2020 è stata dettagliata nel capitolo "Metodi" e nelle Appendici.

In base ai criteri sopra indicati, sono stati selezionati i seguenti 7 Quesiti Clinici nei quali il comparatore è sempre risultata la terapia standard-of-care (SoC) attuale in Italia:

1. NDMM eleggibile a trapianto (TE): Dara-VTD vs SoC (VTD)
2. NDMM eleggibile a trapianto (TE): VRD vs SoC (VTD)
3. NDMM non eleggibile a trapianto (NTE): Dara-VMP vs SoC (VMP, Rd)
4. NDMM non eleggibile a trapianto (NTE): VRD vs SoC (VMP, Rd)
5. NDMM non eleggibile a trapianto (NTE): DaraRd vs SoC (VMP, Rd)
6. MM recidivato/refrattario (RRMM) – 1^a o 2^a recidiva: triplette vs doppiette
7. MM recidivato/refrattario (RRMM) – 3 recidiva o oltre: Belantamab Mafodotin, Selinexor

I quesiti per i quali si è deciso di ADOTTARE le raccomandazioni ASCO sono di seguito elencati:

1. Qual è l'obiettivo della terapia del NDMM TE?
2. Quali classi farmacologiche e quanti cicli sono raccomandati per la terapia di induzione dei NDMM TE?
3. Qual è la quantità di cellule staminali che vanno raccolte per i NDMM TE?
4. Quali pazienti NDMM possono accedere al trapianto autologo?
5. Come vanno selezionati i pazienti NDMM eleggibili al trapianto autologo?
6. Qual è il regime di condizionamento raccomandato per il trapianto autologo?
7. Quali pazienti vanno avviati alla procedura di trapianto autologo tandem?
8. Quali pazienti devono ricevere una terapia di consolidamento dopo il trapianto autologo?

9. Quali pazienti devono ricevere terapia di mantenimento dopo il trapianto autologo e secondo quali modalità?
10. Come va modulata la strategia terapeutica per i NDMM TE ad alto rischio genetico?
11. Quando e come va valutata la risposta alla terapia?
12. E' possibile modulare la terapia di mantenimento sulla base della profondità della risposta?
13. Quali sono gli elementi decisionali della terapia di prima linea dei NDMM NTE?
14. Quale è l'obiettivo della terapia di prima linea dei NDMM NTE?
15. Sono preferibili le terapie continuative nei NDMM NTE?
16. Quali sono i regimi terapeutici raccomandati per la prima linea dei NDMM NTE?
17. Come deve essere personalizzata la terapia dei NDMM NTE?
18. Quando va avviata un trattamento per la recidiva?
19. Qual è la strategia terapeutica raccomandata per la prima o la seconda recidiva?
20. Fino a quando va proseguito il trattamento delle recidive?
21. Può essere consolidata la risposta ad una terapia di seconda linea con un trapianto autologo?
22. Quando va considerato il trapianto allogenico?

Pazienti di nuova diagnosi eleggibili a trapianto

Obiettivi della terapia

Un'evidenza consistente e di alta qualità sostiene il valore della profondità della risposta come predittore degli esiti maggiori, quali la sopravvivenza (OS) e sopravvivenza libera da progressione (PFS) a medio e lungo termine: in particolare una recente meta-analisi di ottima qualità di 6 studi randomizzati (3283 pazienti) dimostra una correlazione ($r = 0.97$) tra l'odds ratio (OR) della Malattia Minima Residua (MRD) e l'hazard ratio (HR) della PFS nei NDMM TE [Avet-Loiseau 2019]. Inoltre, più recentemente è stato dimostrato dall'analisi di 1100 campioni di 397 pazienti, che l'ottenimento della negatività della MRD in ogni momento del programma terapeutico dei pazienti NDMM TE è in grado anche di superare i limiti prognosticamente negativi imposti dallo stadio di malattia o dal rischio citogenetico (Paiva 2020). Pertanto, il Panel Votante ha ADOTTATO la raccomandazione 4.2 ASCO/CCO: "L'obiettivo della terapia del NDMM eleggibile a trapianto dovrebbe essere l'ottenimento della migliore profondità di risposta".

Esiti desiderabili

Allo scopo di impostare le tabelle evidence-to-decision secondo GRADE dei PICO relativi alla scelta della terapia di induzione, il Panel Votante ha selezionato nel meeting virtuale del 14 luglio gli esiti desiderabili “critici” e gli esiti desiderabili “importanti” per la popolazione in oggetto (NDMM TE). Tra gli ESITI CRITICI il Panel ha selezionato la Risposta Completa (CR) dopo l’induzione e la qualità di vita (QOL) durante l’induzione, mentre tra gli esiti IMPORTANTI è stata indicata la risposta parziale molto buona (VGPR) e la MRD dopo la terapia di induzione.

Il Panel Votante ha infatti distinto gli esiti desiderabili CRITICI della terapia di induzione da quelli del programma terapeutico globale, che invece includono, oltre alla MRD dopo trapianto/consolidamento e qualità di vita durante/dopo trapianto/consolidamento, anche OS e PFS. Analogamente, tra gli esiti desiderabili IMPORTANTI del programma terapeutico globale, il Panel Votante ha incluso la CR dopo trapianto/consolidamento.

Esiti non desiderabili

Il Panel Votante ha indicato le reazioni infusionali agli anticorpi monoclonali come esito indesiderabile IMPORTANTE ma non critico della terapia di induzione/programma trapiantologico, mentre ha indicato come esiti indesiderabili CRITICI gli eventi avversi (AE) di grado 3-4, i drop-out (solitamente per tossicità), la risposta inferiore alla PR e la mancata mobilizzazione.

C’è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali? POSSIBILE IMPORTANTE

Il Panel Votante ha riconosciuto che sussiste una verosimile variabilità nella valutazione dell’importanza degli esiti desiderabili e indesiderabili da parte dei portatori-di-interesse, ovvero pazienti e decisori sanitari. In particolare, tale variabilità nel considerare il trattamento del NDMM TE deriva dalla difficoltà di giudicare l’impatto della sola prima parte di un programma terapeutico (induzione). Inoltre alcuni esiti, quali la MRD, hanno una scarsa rilevanza dal punto di vista del paziente.

Selezione dei quesiti per i NDMM TE

Il Panel Votante ha ADOTTATO la raccomandazione 2.1 di ASCO/CCO:

“Nei pazienti con NDMM eleggibili al trapianto si raccomandano almeno 4 cicli di terapia comprensiva di IMiD, inibitore del proteasoma e steroide.”

La raccomandazione ASCO/CCO si basa sulla superiorità dimostrata in due studi randomizzati dalla combinazione di talidomide con bortezomib e di lenalidomide con carfilzomib rispetto alle corrispondenti doppiette senza IMiD. Pertanto, la raccomandazione include l'impiego della combinazione lenalidomide- bortezomib-desametasone (VRD) ovvero della tripla con talidomide- bortezomib-desametasone (VTD) che è lo standard-of-care in Italia, come anche all'associazione tra carfilzomib e lenalidomide in uso negli USA.

Tuttavia, sono stati predisposti due PICO che consentissero di declinare:

- 1) L'integrazione della terapia di induzione SoC in Italia, che è VTD, con daratumumab, in base alla recente pubblicazione dello studio CASSIOPEIA e alla recente autorizzazione EMA in questa indicazione
- 2) L'impiego di lenalidomide come agente immunomodulante (IMiD) in questo contesto

QUESITO 1

E' preferibile DaraVTD a VTD nei NDMM eleggibili a trapianto?

POPOLAZIONE:	NDMM eleggibile a trapianto
INTERVENTO:	DARA-VTD
CONFRONTO:	VTD
ESITI DESIDERABILI:	CR, MRD, QOL, VGPR
EVENTI INDESIDERABILI:	risposta <PR, reazioni infusionali, AE grado 3-4, mancata mobilizzazione, drop-out
SETTING:	pazienti ambulatoriali e ricoverati
PROSPETTIVA:	paziente, SSN
COI:	nessun esonero

Quanto considerevoli sono gli eventi desiderabili attesi?

GRANDI

RICERCA DELLE PROVE: un solo studio randomizzato ad oggi pubblicato ha confrontato DARAVTD e VTD nei NDMM. Lo studio randomizzato CASSIOPEIA ha randomizzato 543 pazienti a ricevere 4 cicli di induzione con DaraVTD e due cicli di consolidamento con lo stesso schema. Altri 542 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 4 cicli di VTD in induzione e 2 cicli di VTD di consolidamento. Una successiva randomizzazione ha assegnato i pazienti al mantenimento con daratumumab oppure nessun mantenimento. La certezza dell'evidenza relativa agli esiti dello studio è stata giudicata Moderata applicando la valutazione del Risk-of-Bias GRADE perché la qualità dello studio è elevata, l'incertezza statistica bassa e l'entità del effetto desiderabile alta, tuttavia lo studio non è in cieco e risultano poco distinguibili gli effetti sugli esiti a medio-lungo termine della terapia di induzione da quella di consolidamento da quella di mantenimento, essendo tuttora in corso la fase di mantenimento nei pazienti con risposta almeno parziale a 100 giorni dal trapianto (daratumumab 16 mg/Kg q8w vs osservazione clinica). Per completezza, la Tabella Evidence-to-table presentata al Panel Votante ha incluso anche gli Esiti Desiderabili del programma globale derivati da Moreau 2019 Lancet e da Roussel 2019 relativamente ai dati di qualità di vita. I dati di qualità della vita non sono pubblicati in extenso e non riportano differenze significative tra DaraVTD e VTD nel periodo di osservazione in base allo score globale di qualità di vita EORTC-QLQ-C30 e EQ-5D, tuttavia, il miglioramento nelle scale del dolore e della funzione emotiva sono risultati significativamente superiori nei pazienti assegnati a DaraVTD, oltre a un minor declino cognitivo.

	N DaraVTD	N VTD	Effetto Relativo	Effetto Assoluto	Certezza dell'evidenza (Qualità GRADE)
MRD dopo induzione[^]	543	542	34.6% vs 23.1% (p<0.0001)		Moderata ⊕⊕⊕
MRD dopo consolidamento	543	542	64% vs 44% (p<0.0001)	346 vs 236 (+20% dopo induzione)	Moderata ⊕⊕⊕
OS	543	542	HR 0.43 (0.23-0.80)	14 vs 32	Moderata ⊕⊕⊕
PFS	543	542	HR 0.47 (0.33-0.67)	93% vs 85% a 18 mesi	Moderata ⊕⊕⊕
Dolore	543	542	-23.3 (-36.6, -20.0) vs -19.7 (-23.0, -16.3) p= 0.0416		Bassa ⊕⊕

Deterioramento cognitivo	543	542	-5.0 (-7.6, -2.4) vs -7.9 (-10.6, -5.3) p=0.0358	Bassa ⊕⊕
Funzione emotiva	543	542	13.0 (10.4, 15.5) vs 9.5 (6.9, 12.1) p = 0.0131	Bassa ⊕⊕
CR + sCR dopo induzione	543	542	7% + 7.4% vs 2.4% + 7.5%	Moderata ⊕⊕⊕
CR + sCR dopo consolidamento	543	542	9.9% + 28.9% vs 5.7% + 20.3%	Moderata ⊕⊕⊕
VGPR dopo induzione	543	542	50.5% vs 47.2%	Moderata ⊕⊕⊕

^Avet-Loiseau H, et al. Efficacy of daratumumab+bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTD) in transplant eligible newly diagnosed multiple myeloma based on minimal residual disease status: a analysis of CASSIOPEIA. EGA meeting 2019. S 874

Quanto considerevoli sono gli eventi non desiderabili attesi?

PICCOLI

RICERCA delle PROVE: Un solo studio randomizzato ha prodotto risultati di tossicità relativi a DaraVTD: lo studio CASSIOPEIA riporta reazioni infusionali nel 5.5% dei pazienti esposti a Daratumumab, tuttavia, non viene riscontrato un aumento significativo degli eventi avversi rilevanti né una riduzione della capacità di mobilitazione delle cellule staminali emopoietiche dei pazienti trattati in induzione, che è a peraltro un evento globalmente poco frequente grazie all'impiego di plerizafor. Inoltre la qualità di vita non è stata peggiorata, bensì, migliorata dall'aggiunta di Daratumumab (vedi esiti attesi), confermando che gli eventi avversi non hanno determinato un peggioramento della stessa.

	N DaraVTD	N VTD	Effetto Assoluto	Certeza dell'evidenza (Qualità GRADE)
Eventi avversi grado 3-4	543	542	22% vs 20%	Moderata ⊕⊕⊕
Mancata mobilitazione	543	542	9.9% vs 10.7%	Moderata ⊕⊕⊕
Drop-out	543	542	24 vs 31 [^]	Moderata ⊕⊕⊕
Reazioni infusionali	543	542	5.5% vs 0%	Moderata ⊕⊕⊕
Risposta < PR dopo induzione	533	537	7.4% vs 10.2%	Moderata ⊕⊕⊕

[^] discontinuazioni durante l'induzione èer eventi avversi, progressione o altro (in Figura 1)

Una recente meta-analisi pubblicata non in extenso ha incluso 2503 NDMM assegnati a terapie inclusive di daratumumab e ha verificato un aumentato rischio di interruzione nei NDMM assegnati ad un trattamento inclusivo di daratumumab (RR 0.61 0.39-0.95) e un rischio aumentato di polmonite (RR 1.67; 1.27-2.19) senza un aumento degli eventi avversi fatali (Htut 2020).

	Importanza dell'esito	N studi	Disegno degli studi	Valutazioni sulla qualità dell'evidenza
Qualità di vita	Critico	1	randomizzato	Ridotta la qualità dell'evidenza per rischio di bias per questo esito (assenza di cecità) e perché pubblicata in extenso unicamente intrin analysis
CR dopo induzione	Critico	1	randomizzato	Ridotta la qualità dell'evidenza perché riportata unicamente analisi ad interim
MRD dopo induzione	Importante	1	randomizzato	Ridotta la qualità dell'evidenza perché pubblicata in extenso unicamente intrin analysis
VGPR dopo induzione	Importante	1	randomizzato	Ridotta la qualità dell'evidenza perché pubblicata in extenso unicamente intrin analysis
Eventi avversi grado 3-4	Critico	1	randomizzato	Ridotta la qualità dell'evidenza perché pubblicata in extenso unicamente intrin analysis
Drop-out	Critico	1	randomizzato	Ridotta la qualità dell'evidenza perché pubblicata in extenso unicamente intrin analysis
Mancata mobilitazione	Critico	1	randomizzato	Ridotta la qualità dell'evidenza perché pubblicata in extenso unicamente intrin analysis
Risposta <PR	Critico	1	randomizzato	Ridotta la qualità dell'evidenza perché pubblicata in extenso unicamente intrin analysis

Qualità complessiva delle prove.

BASSA

La qualità dell'evidenza relativa all'outcome critico "Qualità della vita" è bassa, mentre la qualità è moderata per gli altri esiti critici.

Il bilancio tra eventi desiderabili ed eventi non desiderabili favorisce l'intervento o il confronto? **A FAVORE dell'INTERVENTO**

RICERCA delle PROVE: sulla scorta dell'unico studio randomizzato CASSIOPEIA, il miglioramento degli esiti clinici è statisticamente significativo e clinicamente rilevante a fronte di un lieve aumento degli eventi avversi non severi quali le reazioni infusionali. Il Panel Votante ha pertanto giudicato FAVOREVOLE a DaraVTD il rapporto tra eventi desiderabili e indesiderabili.

Quanto grandi sono le risorse (costi) necessarie?

COSTI MODERATI

RICERCA delle PROVE: la ricerca bibliografica condotta non ha riportato nessuno studio di impatto economico di DaraVTD. Sulla base del costo ex-factory di Daratumumab (IVA esclusa) il solo costo per la terapia farmacologica di induzione (12 infusioni) varia da €45,120 a €72,380. E' stato inoltre discusso il consumo di risorse sanitarie non farmacologiche, quali l'occupazione di posti letto Day Hospital. Tuttavia, l'autorizzazione EMA della formulazione sottocutanea di Daratumumab (dalla seconda somministrazione) riduce notevolmente le necessità di occupazione letti prevedibile per l'infusione endovenosa. Dal confronto con il costo ex-factory degli altri trattamenti SoC per il MM in Italia e stante la necessità di accessi in Day Hospital per la somministrazione del farmaco, il consumo di risorse per Dara-VTD è stato giudicato dal Panel Votante come "moderato".

L'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto? **NESSUNO STUDIO INCLUSO**

RICERCA delle PROVE: non è disponibile nessuno studio di valutazione clinico-economica di DaraVTD né per il contesto italiano né per altri paesi.

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

NESSUN IMPATTO

RICERCA delle PROVE: mancano studi specifici. Il Comitato Metodologico ha esposto al Panel Votante l'indagine civica condotta nel 2019 nel nostro paese dal Tribunale dei Diritti del Malato in merito all'accesso ai farmaci innovativi. Per quanto sia ipotizzabile una diversa frequenza di adozione dell'intervento nelle diverse realtà socio-sanitarie regionali, sulla scorta del suddetto rapporto e delle esperienze dei centri ematologici rappresentati dal Comitato Scientifico, e il Panel Votante non ha ritenuto che fosse prevedibile una ridotta equità di accesso al trattamento con DaraVTD superiore a quanto già osservato per altre terapie innovative.

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders? **PROBABILMENTE SI**

RICERCA delle PROVE: mancano studi specifici.

Il trattamento è sicuramente accettabile da parte dei pazienti e delle associazioni dei pazienti. Come altri trattamenti innovativi ad alto costo, il Panel Votante si aspetta che venga progressivamente implementato nelle varie realtà sanitarie, a patto che venga rimborsato dal SSN.

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

PROBABILMENTE SI

RICERCA delle PROVE:

Il trattamento DaraVTD è in attesa di rimborsabilità in Italia, pertanto il Panel Votante ritiene che sia imminente l'introduzione del trattamento nella pratica clinica.

RACCOMANDAZIONE

Nei pazienti NDMM eleggibili a trapianto Daratumumab può essere aggiunto al VTD per la terapia di induzione.

FORZA della RACCOMANDAZIONE

FORTE a FAVORE dell'INTERVENTO	CONDIZIONATA a FAVORE dell'INTERVENTO	NEUTRA	CONDIZIONATA a FAVORE del CONFRONTO	FORTE a FAVORE del CONFRONTO
0	10	0	0	0

Astenuti per conflitti di interesse maggiori: 0

Giustificazioni

Un programma trapiantologico inclusivo di Daratumumab e VTD consente di evitare una recidiva precoce (entro 18 mesi) ogni 10 pazienti trattati rispetto allo standard of care attuale in Italia. Benchè non siano ad oggi disponibili i risultati a medio termine sulla OS e i dati relativi alla seconda randomizzazione dello studio CASSIOPEIA, gli eventi avversi non sono significativamente aumentati dall'aggiunta del Daratumumab. Benchè i costi farmacologici risultino nettamente aumentati non è noto l'impatto economico netto della terapia, considerando i costi sanitari e sociali derivanti dalla progressione di malattia. Per tali ragioni la forza della raccomandazione è stata ritenuta moderata.

Considerazioni per i sottogruppi

Nei pazienti ISS III e ad alto rischio citogenetico la sCR dopo la terapia di induzione con DaraVTD non risulta migliorata. Così come la PFS per cui è riportato, comunque, un trend favorevole. Gli intervalli di confidenza risultano, però, molto ampi a causa del basso numero di pazienti in questi sottogruppi.

Considerazioni sull'implementazione

In assenza di rimborsabilità, il trattamento DaraVTD non verrà implementato.

La disponibilità di Darzalex a somministrazione sc (che ha già ottenuto il CHMP di EMA) favorirà l'adozione del trattamento.

Monitoraggio e valutazioni

I pazienti dovranno ricevere la determinazione dell'assetto antigenico eritocitario (test di Coombs) prima dell'avvio del trattamento con Daratumumab.

E' necessario un accesso venoso periferico per l'infusione di Daratumumab,

Priorità per la ricerca

L'impatto del consolidamento e del mantenimento sull'efficacia del programma di trattamento globale è ancora in corso di verifica e richiede analisi di sottogruppo.

QUESITO 2

E' preferibile VRD a VTD come terapia di induzione
nei NDMM eleggibili a trapianto?

POPOLAZIONE: NDMM eleggibile a trapianto

INTERVENTO: VRD (6 cicli)

CONFRONTO: VTD

ESITI DESIDERABILI: MRD, CR, VGPR, QOL

ESITI NON DESIDERABILI: eventi avversi di grado 3-4, risposta < PR, mancata mobilizzazione, drop-out

SETTING: pazienti ambulatoriali e ricoverati

PROSPETTIVA: paziente, SSN

COI: nessun esonero

Quanto considerevoli sono gli eventi desiderabili attesi? MODERATI

RICERCA DELLE PROVE: mancano studi di confronto diretto tra VRD e VTD. L'analisi della letteratura ha riportato un solo studio di confronto indiretto post-hoc tra VRD e VTD basato su 4 studi randomizzati (Rosinol 2019): PETHEMA GEM 2012, IFM 2009, GEM2005, IFM 2013-04. Lo studio ha condotto due tipi di confronti indiretti: a) studio GEM: ha confrontato 6 cicli VRD con 6 cicli VTD; b) studi IFM: ha confrontato 3 o 8 cicli VRD dello studio IFM 2009 rispetto a 4 VTD dello studio IFM2013-04. La qualità dello studio PETHEMA è stata giudicata bassa principalmente in ragione della natura indiretta dei confronti e della pubblicazione solo come abstract e non in extenso, per quanto l'analisi aggiustata per la score di propensità non abbia rilevato sbilanciamenti tra i pazienti assegnati a VRD e quelli assegnati a VTD. Inoltre, la meta-analisi di Dhakal (JAMA 2018) ha evidenziato la superiorità in termini di PFS di VRD rispetto ad altri regimi di induzione prima di ASCT singolo. La precedente network meta-analisi di 10 trial randomizzati non pubblicata in extenso (Kim 2017) aveva riportato un tasso di risposta \geq VGPR migliore nei paziente assegnati a VRD rispetto a

VCD (3.4; 1.1-14.2) o RD (17.; 1.1-2.5) e non significativamente superiore a VTD (2.4;0.7-10.4), ma VRD è risultato essere il miglior trattamento nell'84% delle simulazioni.

Sulla base della migliore MRD (46% vs 35%) e della migliore risposta (CR + VGPR 63% vs 40%) post-induzione di VRD rispetto a VTD nella matched-adjusted indirect comparison (MAIC) (Rosinol 2019), il Panel Votante ha giudicato che gli eventi desiderabili attesi fossero a favore di VRD.

Questi dati hanno confermato la migliore attività clinica di VRD rispetto a VTD.

	N	Effetto	Certeza dell'evidenza (Qualità GRADE)
CR+ VGPR dopo 6 cicli di induzione[^]	378 111	66.3% vs 51.2% P=0.00281	Bassa ⊕⊕ Rosinol 2019
MRD dopo induzione (10⁻⁴)	na	46.7% vs 34.9%	Bassa ⊕⊕ Rosinol 2019
OS	2421	HR 0.75 (0.37-1.53) p=0.26	Bassa ⊕⊕ Dhakai 2018 [^]
PFS	2421	HR 0.78 (0.58-1.06) p=0.02	Bassa ⊕⊕ Dhakai 2018

[^] sottoanalisi di CR non riportata da Rosinol 2019 (CR 33% con VRD nello studio PETEHMA, che arruolava 205 di pazienti ad alto rischio citogenetico). [^]eTable 3 (supplementary material).

Quanto considerevoli sono gli eventi non desiderabili evitati?

GRANDI

RICERCA delle PROVE: Un solo confronto indiretto tra VRD e VTD è disponibile (Rosinol 2019). Globalmente VRD risulta meglio tollerato rispetto a VTD ma le modalità di somministrazione di bortezomib negli schemi VRD e VTD (endovenoso negli studi IFM e GEM 2005) falsa la frequenza di polineuropatie.

	N VRD	N VTD	Effetto	Certeza dell'evidenza (Qualità GRADE)
VTE post-induzione	378	111	3% vs 9%	Bassa ⊕⊕⊕ Rosinol 2019

Neuropatia grado 3-4	378	111	5.5% vs 15% GEM 5.9% vs 15.4% IFM	Bassa ⊕⊕⊕ Rosinol 2019
Neuropatia grado ≥2	378	111	20.7% vs 44.6% GEM 30.3% vs 27.2% IFM	Bassa ⊕⊕⊕ Rosinol 2019
Drop-out	378	111	3.1% vs 9.2% GEM 6.5% vs 11.2% IFM	Bassa ⊕⊕⊕ Rosinol 2019
Mobilizzazione			na	
Risposta < PR	378	111	11.8% vs 12.3%	Bassa ⊕⊕⊕ Rosinol 2019

	Importanza dell'esito	N studi	Disegno degli studi	Valutazioni sulla qualità dell'evidenza
Qualità di vita	Critico	0		
CR + VGPR dopo induzione	Critico + Importante	4	randomizzati	Ridotta la qualità dell'evidenza perché derivata da confronti indiretti e mancanza di dati specifici sulla CR
MRD dopo induzione	Importante	0		
Eventi avversi grado 3-4	Critico	4	randomizzati	Ridotta la qualità dell'evidenza perché derivata da confronti indiretti e mancanza di dettagli sugli eventi avversi
Drop-out	Critico	4	randomizzati	Ridotta la qualità dell'evidenza perché derivata da confronti indiretti e programmi di trattamento eterogenee
Mancata mobilizzazione	Critico	0		
Risposta <PR	Critico	4	randomizzati	Ridotta la qualità dell'evidenza perché derivata da confronti indiretti e mancanza di dati specifici sulla MRD

Qualità complessiva delle prove.

BASSA

La qualità dell'evidenza relativa a numerosi esiti critici è bassa.

Il bilancio tra eventi desiderabili ed eventi non desiderabili favorisce l'intervento o il confronto? A FAVORE dell'INTERVENTO

RICERCA delle PROVE: il Panel Votante ha giudicato il rapporto favorevolmente a supporto di VRD sia l'analisi degli esiti attesi che degli esiti inattesi, benchè basata su due studi di confronto indiretto e quindi di bassa qualità dell'evidenza.

Quanto grandi sono le risorse necessarie? NESSUNO STUDIO DISPONIBILE

RICERCA delle PROVE: nessuno studio disponibile

Sulla scorta della disponibilità sul mercato europeo di formulazioni generiche di lenalidomide è presumibile che la differenza di costi tra VRD e VTD sia contenuta.

L'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto? NESSUNO STUDIO INCLUSO

RICERCA delle PROVE: non è disponibile nessuno studio di valutazione clinico-economica di VRD rispetto a VTD né per il contesto italiano né per altri paesi.

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità? NESSUN IMPATTO

RICERCA delle PROVE: mancano studi specifici, tuttavia la simile modalità di somministrazione dei trattamenti e il simile presumibile impatto economico non fa ipotizzare nessuna limitazione in termini di accesso al trattamento da parte dei pazienti italiani.

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders? PROBABILMENTE SÌ

RICERCA delle PROVE: mancano studi specifici.

Il trattamento è probabilmente accettabile da parte dei pazienti perché il trattamento VRD ricalca le vie di somministrazione di VTD e il profilo di tossicità è sostanzialmente sovrapponibile. VRD è verosimilmente accettabile anche dagli amministratori sanitari per pazienti selezionati, in quanto l'assenza di rimborsabilità attuale in Italia ne limita l'impiego diffuso.

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

PROBABILMENTE NO

RICERCA delle PROVE: lo schema terapeutico VRD è autorizzato ed ampiamente impiegato in US ma manca autorizzazione EMA. IL'assenza di rimborsabilità è un ostacolo maggiore all'implementazione della terapia.

RACCOMANDAZIONE

Nei pazienti NDMM eleggibili a trapianto la tripletta VRD può essere considerata una valida alternativa a VTD come terapia di induzione.

FORZA della RACCOMANDAZIONE

FORTE FAVORE dell'INTERVENTO	a CONDIZIONATA a FAVORE dell'INTERVENTO	NEUTRA	CONDIZIONATA a FAVORE del CONFRONTO	FORTE FAVORE del CONFRONTO	a
0	10	0	0	0	

Astenuti per conflitti di interesse = 0

Giustificazioni

L'impiego di lenalidomide in sostituzione di talidomide può verosimilmente migliorare la profondità della risposta e la tossicità (vascolare e neurologica) della terapia di induzione.

Considerazioni per i sottogruppi

Nessuna.

Considerazioni sull'implementazione

Il trattamento VRD ha ottenuto CHMP per la terapia di prima linea dei pazienti non eleggibili a trapianto ma non per i pazienti eleggibili a trapianto, pertanto non è rimborsato in Italia. La mancanza di rimborsabilità limiterà sicuramente l'adozione della terapia.

Monitoraggio e valutazioni

La profilassi antitrombotica è la stessa per VRD e VTD.

La mobilizzazione in corso di induzione con VRD viene anticipata al 3^a ciclo di terapia di induzione.

Potrebbe essere necessario impiegare Plerixafor per favorire la mobilizzazione.

Priorità per la ricerca

I vantaggi di VRD rispetto a VTD nei sottogruppi di rischio e di comorbidità sarà difficilmente affrontata da studi clinici futuri, dal momento che VRD risulta essere lo standard-of-care in USA. Tuttavia, lo studio Perseus (DaraVRD versus VRD) fornirà sicuramente dati di esito del braccio di controllo VRD che consentiranno di perfezionare l'evidenza disponibile.

E' auspicabile un'impiego controllato del VRD, all'interno ad esempio di un trial pragmatico o di un registro (es. legge 648), anche nei paesi in cui non è ad oggi autorizzato.

Pazienti di nuova diagnosi non eleggibili a trapianto

Obiettivi della terapia

I pazienti anziani (>75 anni) o con comorbidità che ne precludono l'accesso ad un consolidamento con trapianto autologo hanno una prognosi severamente condizionata dalla fragilità geriatrica come solidamente dimostrato in due recenti revisioni sistematiche di cui una specifica per il MM (Salazar 2019, Scheepers 2020). La fragilità definita in base a score validati aumenta la mortalità dei pazienti con MM di oltre il doppio (HR 2.169; 1.002-2.336) e in particolare anche la sola riduzione del ADL ≤ 4 predice un aumentato rischio di mortalità (HR 1.56; 1.051-2.102). La differenza di mortalità è significativa anche tra i fit e quelli con fragilità intermedia (HR 1.17; 1.002-2.336). L'aumento di mortalità nei pazienti fragili risulta anche determinato da un aumentato rischio di eventi avversi non-ematologici di grado 3-4 (HR 1.57; 1.12-2.19). In particolare, l'aumentato rischio di tossicità di grado 3-4 viene riportato nei pazienti con uno score di comorbidità Charlson ≥ 2 (OR 1.72) o IADL inferiori a 5 (OR 2.25). La maggior parte degli studi riportati ha applicato una valutazione geriatrica comprensiva agli anziani con NDMM, per questa ragione il Panel Votante ha adottato le raccomandazioni ASCO/CCO 6.4, 6.1, 5.4 e 5.1 volte a personalizzare dinamicamente il trattamento dei NDMM NTE.

Esiti desiderabili

In accordo con le premesse fatte in merito alla fragilità dei pazienti NTE, il Panel Votante ha identificato quali esiti desiderabili CRITICI la PFS, l'OS e la QOL. Sono stati identificati come esiti IMPORTANTI ma non critici la CR, mentre la MRD è stata ritenuta importante unicamente nei pazienti fit.

Nei pazienti unfit o fragili, la dimensione che domina gli esiti clinici è quella della qualità di vita, condizionata dal MM e dalle comorbidità (Penalzoza-Ramos 2020). La MRD è un attendibile endpoint intermedio della PFS (Avet-Loiseau 2019), ma è stata validata in studi clinici prospettici di pazienti prevalentemente fit e non è stata correlata alla sopravvivenza aggiustata per la qualità di vita dei pazienti unfit o frail. Pertanto, non è stato ritenuto di includerla, al momento attuale, tra gli esiti desiderabili critici o importanti in questo subset di pazienti.

Esiti non desiderabili

La frequenza degli eventi avversi di grado 3-4 è stata ritenuta un esito indesiderabile CRITICO, dal momento che determina una rilevante riduzione della qualità di vita, soprattutto quando correlata ad un'ospedalizzazione, un aumentata mortalità e un aumento del consumo di risorse sanitarie. L'interruzione del trattamento è stato considerato un esito indesiderabile IMPORTANTE, mentre le reazioni infusionali sono state considerate eventi clinici poco rilevanti a scopi decisionali.

Infine, è stato giudicato come esito IMPORTANTE la risposta inferiore alla PR.

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

POSSIBILE IMPORTANTE

Il rappresentante dei pazienti membro del Panel Votante ha sottolineato come la profondità della risposta inclusiva della MRD non è facilmente comprensibile dal paziente come esito immediatamente rilevante per la sua salute, in quanto non è un parametro che sia entrato a far parte della pratica clinica. Pertanto l'importanza che è attribuibile alla MRD potrebbe essere limitata.

Le premesse sulla terapia dei NDMM NTE

Numerose meta-analisi, anche pubblicate negli ultimi 18 mesi, hanno confermato che le terapie continuative, ovvero proseguite fino a progressione, determinano un vantaggio in termini di sopravvivenza dei pazienti con NDMM (Gay et al JAMA 2018). Il Panel Votante ha pertanto ADOTTATO la raccomandazione ASCO/CCO che suggerisce la scelta di terapie continuative. Sulla base dei criteri esplicitati in precedenza nella scelta dei quesiti clinici, il Panel Votante ha identificato 3 quesiti per questa popolazione di pazienti e volti a verificare la preferibilità di trattamenti di nuova approvazione EMA, ovvero Dara-VMP, Dara-Rd e RVD. Nonostante lo SoC in Italia attualmente non includa unicamente terapie continuative, dal momento che buona parte dei pazienti riceve VMP per 9-11 cicli, il Comitato Metodologico ha considerato sotto-PICO nei quali il trattamento di confronto (Comparator) includesse sia VMP che Rd.

L'umbrella analysis condotta dal Comitato Metodologico ha identificato 6 network meta-analisi pubblicate in extenso sui NDMM NTE negli ultimi 18 mesi (Blommestein 2019, Piechotta 2019, Ramasamy 2019; Xu 2019; Sekine 2019; Gil-Sierra 2020, Giri 2020) e 1 MAIC in extenso (Dimopoulos 2020). Le caratteristiche delle network meta-analysis (NMA) analizzate sono riportate in tabella. La qualità delle NMA è stata analizzata da due revisori indipendenti con gli score AMSTAR-2 e ROBIS da due metodologi indipendentemente.

Autore	Ultimo check letteratura	N trial (regimi)	Daratumumab-based	VRD	DaraRd	Terapia di riferimento	Qualità	Sponsorizzato da company
<i>Bloomestein</i>	March 2016	24 (21)	yes	yes	no	DEX	+	no
<i>Piechotta</i>	February 2019	25 (21)	no	yes	no	MP	+++	no
<i>Ramasamy</i>	July 2019	8	yes	yes	yes	Rd	++	si
<i>Sekine</i>	2018	29 (25)	yes	yes	no	na^	++	no
<i>Xu</i>	June 2019	6	yes	no	yes	DaraRd, DaraVMP	+	no
<i>Gil-Sierra</i>	Nov 2018	10+1	yes	yes	yes	DaraVMP	+	si
<i>Giri</i>	Oct 2018	27 (23)	yes	yes	yes	na^	++	no

^ Surface under the cumulative ranking (SUCRA) probabilities assessed

Globalmente i confronti diretti (dir) e indiretti (indir) tra le PFS dei trattamenti dei NDMM NTE così come risultati dalle 7 NMA analizzate sono sintetizzati in tabella.

	DaraVMP	DaraRd	VRD	VMP	Rd
DaraVMP	-	ns	= (indir)	>(dir)	> (indir)
DaraRd	na	-	ns	> (indir)	>(dir)
VRD	= (indir)	ns	-	> (indir)	> (dir)
VMP	na (dir)	< (indir)	< (indir)	-	nr
Rd	ns (indir)	< (dir)	< (dir)	nr	-

Note: ns: non statisticamente significativo; nr: non rilevante; >: migliore PFS; = PFS simile

QUESITO 3

E' preferibile DaraVMP allo standard of care (VMP, Rd) come terapia di prima linea dei NDMM non eleggibili a trapianto?

POPOLAZIONE:	NDMM non eleggibile a trapianto
INTERVENTO:	DARA-VMP
CONFRONTO:	standard of care (VMP, Rd)
ESITI PRINCIPALI:	OS, PFS, QOL, CR, (MRD), eventi avversi di grado 3-4, drop-out
SETTING:	pazienti ambulatoriali e ricoverati
PROSPETTIVA:	paziente, SSN
BACKGROUND:	
COI:	nessun esonero

Quanto considerevoli sono gli eventi desiderabili attesi? MODERATI/GRANDI

RICERCA DELLE PROVE: i dati dello studio ALCYONE sono stati completati in extenso dopo il completamento della linea-guida ASCO/CCO. Lo studio ha randomizzato 706 pazienti -di età superiore a 65 anni o con comorbidità che li rendevano inadatti al trapianto a DaraVMP oppure VMP. Con un follow-up mediano superiore ai 40 mesi lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di una migliore PFS ma ha evidenziato anche un miglioramento in termini di OS e anche una migliore seconda PFS.

Esito	N DaraVMP	N VMP	Effetto relativo	Effetto assoluto (n)	Certezza dell'evidenza (GRADE)	Importanza dell'esito
MRD >12mo	350	356	14.0% vs 2.8%	49 vs 10	⊕⊕⊕	IMPORTANTE
CR	350	356	46% vs 25% OR 2.2 (1.22-3.96)	160 vs 90	⊕⊕⊕⊕	IMPORTANTE
PFS	350	356	50.7% vs 18.5% HR 0.42 (0.34-0.51)	265 vs 176 NNT = 4	⊕⊕⊕	CRITICO
OS	350	356	35% vs 23% HR 0.60 (0.46-0.80)	126 vs 82	⊕⊕⊕	CRITICO

QOL [^]	350	356	59.7% vs 52.0% (OR 1.37; 1.02-1.85)	na	⊕⊕§	CRITICO
------------------	-----	-----	-------------------------------------	----	-----	---------

[^] Miglioramento significativo di QORTC-QLP-C30 global health § abstract (Gries 2018 ASCO)

Il confronto indiretto tra DaraVMP e Rd è stato possibile:

- Cinque NMA confrontano DaraVMP con Rd: abbiamo selezionato la NMA di Sekine come benchmark poiché ha una qualità lievemente inferiore alla NMA di Ramasay, ma include molti più studi e non è sponsorizzata. Sekine stima che l'HR della PFS di DaraVMP rispetto a Rd sia di 0.45 (0.31-0.66). Abbiamo costruito un credibility range basato sugli HR stimati dalle 5 NMA disponibili: 0.43-0.73
- Il MAIC recentemente pubblicato in extenso (Dimopoulos 2020) utilizza i dati dei pazienti arruolati nello studio ALCYONE e nello studio FIRST e riporta che Dara-VMP non migliora significativamente l'OS rispetto a Rd (HR 0.68; 0.44-1.06) ma migliora significativamente la PFS (HR 0.66; 0.50-0.87).

Quanto considerevoli sono gli eventi non desiderabili attesi? PICCOLI rispetto a Rd e IRRILEVANTI rispetto a VMP

RICERCA delle PROVE: lo studio randomizzato ALCYONE (Mateos 2020) e una meta-analisi dedicata alla safety di daratumumab testato in vari studi clinici di pazienti con MM (Al Hadidi 2020).

Esito	N DaraVMP	N VMP	Effetto relativo	Certezza dell'evidenza (GRADE)	Importanza dell'esito
SAE	350	356	7.2% vs 9.5%	⊕⊕⊕	CRITICO
Drop-out	350 1798 [^]	356 1797 [^]	7% vs 9% * 25% vs 26%	⊕⊕⊕	IMPORTANTE
Risposta <PR	338	341	5.6% vs 22.8%	⊕⊕⊕	IMPORTANTE

[^] meta-analysis * discontinuazione per AE nel periodo di associazione VMP+Daratumumab

Una recente meta-analisi pubblicata non in extenso ha incluso 2503 NDMM assegnati a terapie inclusive di daratumumab e ha verificato un aumentato rischio di interruzione nei NDMM assegnati ad un trattamento inclusivo di daratumumab (RR 0.61 0.39-0.95) e un rischio aumentato di polmonite (RR 1.67; 1.27-2.19) senza un aumento degli eventi avversi fatali (Htut 2020).

Esito	Importanza dell'esito	N studi	Disegno degli studi	Valutazioni sulla qualità dell'evidenza
Qualità di vita	Critico	1	randomizzato	La qualità dell'evidenza è stata ridotta per assenza di dati di confronto indiretto con Rd e perché i dati dello studio ALCYONE sono stati pubblicati solo parzialmente (in forma di abstract)
OS	Critico	3	1 randomizzato, 1 meta-analisi, 1 MAIC	La qualità dell'evidenza è stata ridotta per la considerazione di confronti indiretti con Rd
PFS	Critico	3	1 randomizzato, 1 meta-analisi, 1 MAIC	La qualità dell'evidenza è stata ridotta per la considerazione di confronti indiretti con Rd
CR	Importante	1	randomizzato	La qualità è stata ridotta per l'assenza di confronti indiretti con Rd.
Eventi avversi grado 3-4	Critico	1	randomizzato	La qualità è stata ridotta per l'assenza di confronti indiretti con Rd.
Drop-out	Importante	1	randomizzato	La qualità è stata ridotta per l'assenza di confronti indiretti con Rd.
Risposta < PR	Importante	1	randomizzato	La qualità è stata ridotta per l'assenza di confronti indiretti con Rd.

Qualità complessiva delle prove.

BASSA

La qualità dell'evidenza relativa all'outcome critico "Qualità della vita" è bassa, mentre la qualità è moderata per gli altri esiti critici.

Il bilancio tra eventi desiderabili ed eventi non desiderabili favorisce l'intervento o il confronto? **A FAVORE dell'INTERVENTO**

RICERCA delle PROVE: l'importante miglioramento degli esiti desiderabili critici con un numero di pazienti da trattare (NNT) di 5,5 per evitare una progressione o un decesso con DaraVMP rispetto a VMP. Questo forte beneficio clinico a fronte di una sostanziale invarianza degli eventi avversi, ha indotto in Panel Votante a sostenere il trattamento con Dara-VMP rispetto a VMP.

Quanto grandi sono le risorse necessarie? **COSTI ELEVATI**

RICERCA delle PROVE: nessuno studio è disponibile, tuttavia è stato stimato che 22 somministrazioni di daratumumab, al costo ex-factory di €4.7/mg per pazienti dai 50 agli 80 Kg di

peso induce un aumento dei costi di acquisto farmaci di €82,000-€132,000. L'infusione endovenosa, che peraltro è l'unica ad oggi consentita in Italia, indurrebbe anche un aumento di occupazione dei posti per terapia di Day Hospital.

L'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto? **NON FAVORISCE NE' L'INTERVENTO NE' IL CONFRONTO**

RICERCA delle PROVE: In un'analisi Europea EU5 inclusiva dell'Italia, Aschrof riporta che DaraVMP è associato a una sopravvivenza di 3.12 QALY ma costa €202,903 per QALY guadagnato rispetto a VMP, mentre rispetto a Rd sono peggiorativi sia i costi che i QALY. Studi condotti in Canada e US hanno confermato un basso profilo di costo-efficacia di DaraVMP (CADTH, Blommestein).

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità? **NESSUN IMPATTO**

RICERCA delle PROVE: mancano studi specifici. Il Panel Votante ha considerato i risultati dell'indagine civica condotta nel 2019 nel nostro paese dal Tribunale dei Diritti del Malato in merito all'accesso ai farmaci innovativi, ma ha concluso che, per quanto sia ipotizzabile una diversa frequenza di adozione dell'intervento nelle diverse realtà socio-sanitarie regionali, non sia prevedibile una ridotta equità di accesso al trattamento con DaraVMP superiore a quanto già osservato per altre terapie innovative.

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders? **PROBABILMENTE SI**

RICERCA delle PROVE: mancano studi specifici.

Il trattamento è sicuramente accettabile da parte dei pazienti e delle associazioni dei pazienti. Come altri trattamenti innovativi ad alto costo, ci aspettiamo che venga progressivamente implementato nelle varie realtà sanitarie a patto che venga rimborsato dal SSN.

E' fattibile l'implementazione dell'intervento? **PROBABILMENTE SI**

RICERCA delle PROVE: autorizzazione CHMP di EMA ottenuta nel 2019.

Il trattamento DaraVMP è in attesa di rimborsabilità in Italia.

La somministrazione sc fa prevedere un basso impatto organizzativo.

RACCOMANDAZIONE

Nei pazienti NDMM non eleggibili a trapianto DaraVMP è preferibile rispetto allo standard of care (VMP e Rd).

FORZA della RACCOMANDAZIONE

FORTE a FAVORE dell'INTERVENTO	CONDIZIONATA a FAVORE dell'INTERVENTO	NEUTRA	CONDIZIONATA a FAVORE del CONFRONTO	FORTE a FAVORE del CONFRONTO
0	10	0	0	0

Astenuti per conflitti di interesse = 0

Giustificazioni

Il rapporto molto favorevole tra miglioramento degli esiti attesi e non significativo aumento degli esiti inattesi di Dara-VMP rispetto a VMP sostiene una raccomandazione a suo favore nei NDMM NTE, nonostante sia prevedibile un rilevante impatto economico. Il confronto indiretto con Rd riporta un rilevante beneficio in termini di PFS nonostante siano entrambe due terapie continuative.

Considerazioni per i sottogruppi

Le analisi di sottogruppo dello studio ALCYONE hanno riportato un miglior profilo di efficacia di Dara-VMP sugli esiti desiderabili critici in tutti i sottogruppi analizzati.

Considerazioni sull'implementazione

L'impatto economico non irrilevante della terapia la renderà disponibile solo dopo ottenimento della rimborsabilità.

Non sono emersi criteri aggiuntivi di restrizione dei pazienti candidabili per VMP.

Monitoraggio e valutazioni

Le reazioni infusionali andranno attentamente monitorate e trattate.

La determinazione dell'emogruppo dovrà precedere la prima infusione di Daratumumab per le note interferenze del farmaco con la determinazione degli antigeni eritrocitari.

Priorità per la ricerca

L'assegnazione di ogni profilo clinico al miglior trattamento in base alle caratteristiche della malattia e dell'ospite non è ancora ad oggi completamente definita e richiederà specifici studi pragmatici.

Anche l'impatto sul consumo delle risorse non è completamente determinabile a priori nel medio e lungo termine, pertanto necessiterà di adeguati studi.

QUESITO 4

E' preferibile VRD rispetto allo standard of care (VMP, Rd) come terapia di prima linea nei pazienti con NDMM non eleggibili a trapianto?

POPOLAZIONE:	NDMM non eleggibile a trapianto
INTERVENTO:	VRD
CONFRONTO:	Standard of care (VMP, Rd)
ESITI PRINCIPALI:	OS, PFS, QOL, CR, (MRD), eventi avversi di grado 3-4, drop-out
SETTING:	pazienti ambulatoriali e ricoverati
PROSPETTIVA:	paziente, SSN
COI:	nessun esonero

Quanto considerevoli sono gli eventi desiderabili attesi? GRANDI

RICERCA DELLE PROVE:

Per rispondere al Quesito 4 A sono stati impiegati i risultati dello studio SWOG SO777 (Durie 2017) la cui qualità stata globalmente giudicata bassa (GRADE) per gli endpoint principali poiché lo studio arruolava anche pazienti eleggibili al trapianto (indirectness) e impiegava la somministrazione endovenosa di bortezomib (attualmente si impiega quella sc che induce meno PNP). *Lo studio SWOG riporta un significativo beneficio di PFS (NNT 9) e OS, ma arruola anche pazienti TE*

Il confronto tra VRD e VMP è derivato dalla NMA di Sekine, che tra quelle disponibili ha evidenziato una qualità moderata, un elevato numero di studi inclusi e non è sponsorizzata. L'HR stimato per la PFS è HR 0.54 (0.49-0.79) e HR 0.65 (0.38-0.78) per OS.

Mancano dati di qualità di vita relativi al confronto tra VRD e Rd anche nel report di aggiornamento dello studio SWOG del 2020 (Durie 2020 Blood Cancer J).

Esito	N VRD	N RD	Effetto relativo	Effetto assoluto	Certezza (GRADE)	dell'evidenza	Importanza dell'esito
CR	215	207	24% vs 12%	52 vs 25	⊕⊕⊕⊕		IMPORTANTE
PFS	215	207	82% vs 71%	185 vs 167	⊕⊕⊕		CRITICO
			HR 0.742 (0.59-93)				

OS	215	207	55% vs 43%	125 vs 102	⊕⊕	CRITICO
			HR (0.709; 0.543-0.926)			
MRD	-	-	na	na	na	IMPORTANTE
QOL	-	-	na	na	na	CRITICA

Quanto considerevoli sono gli eventi non desiderabili attesi?

MODERATI

RICERCA delle PROVE: l'aggiunta di bortezomib ha determinato un significativo aumento della frequenza di interruzione del trattamento (25% vs 9%; HR 0.42; 0.23-0.77) nello studio SWOG. A conferma di un aumento degli eventi avversi, nella real-life (MEDICARE 2007-2015) VRD ha aumentato del 17% le ospedalizzazioni, del 16% l'anemia e del 49% la neuropatia, ma senza un significativo aumento degli eventi trombotici (Barth et al). Il confronto indiretto con VMP nella NMA Cochrane (Piechotta 2019) ha riportato un HR di eventi avversi di 0.12 (0.04-0.32) a favore di VMP. Una risposta <PR (ovvero malattia stabile o malattia progressiva) è stata riportata nel 18.5% dei pazienti assegnati a VRD e nel 28.5% dei pazienti assegnati a Rd nello studio SWOG SO0777 e nel 22.8% dei pazienti assegnati a VMP nello studio ALCYONE.

Esito	Importanza dell'esito	N studi	Disegno degli studi	Valutazioni sulla qualità dell'evidenza
Qualità di vita	Critico	0		
OS	Critico	2	1 randomizzato, 1 meta-analisi	La qualità dell'evidenza è stata ridotta dalla "indirectness" dello studio SWOG, che includeva anche pazienti TE e dal confronto necessariamente indiretto con VMP
PFS	Critico	2	1 randomizzato, 1 meta-analisi	La qualità dell'evidenza è stata ridotta dalla "indirectness" dello studio SWOG, che includeva anche pazienti TE e dal confronto necessariamente indiretto con VMP
CR	Importante	1	randomizzato	La qualità dell'evidenza è stata ridotta dalla "indirectness" dello studio SWOG, che includeva anche pazienti TE e da un confronto totalmente indiretto con VMP
Eventi avversi grado 3-4	Critico	2	Randomizzato, meta-analisi	La qualità dell'evidenza è stata ridotta dalla "indirectness" dello studio SWOG, che includeva anche pazienti TE e dal confronto necessariamente indiretto con VMP
Drop-out	Importante	2	randomizzati	La qualità dell'evidenza è stata ridotta dalla "indirectness" dello studio SWOG, che

				includeva anche pazienti TE e dal confronto necessariamente indiretto con VMP
Risposta < PR	Importante	2	randomizzati	La qualità dell'evidenza è stata ridotta dalla "indirectness" dello studio SWOG, che includeva anche pazienti TE e dal confronto necessariamente indiretto con VMP

Qualità complessiva delle prove.

BASSA

La qualità dell'evidenza relativa all'outcome critico "OS" è bassa.

Il bilancio tra eventi desiderabili ed eventi non desiderabili favorisce l'intervento o il confronto? A FAVORE dell'INTERVENTO

RICERCA delle PROVE: Il miglioramento degli esiti desiderabili (PFS) di VRD rispetto a Rd e VMP risulta limitato da un significativo aumento degli effetti collaterali. Tuttavia, il Panel Votante ha ritenuto che il beneficio netto fosse a favore dell'intervento nei pazienti adeguatamente selezionati e quindi a minor rischio di tossicità.

Quanto grandi sono le risorse necessarie?

COSTI MODERATI

RICERCA delle PROVE: nessuno studio disponibile, ma sono prevedibili costi aggiuntivi derivanti dall'aggiunta di bortezomib (e alla sua somministrazione parenterale in ospedale) alla terapia continuativa con Rd.

L'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto? NESSUNO STUDIO INCLUSO

RICERCA delle PROVE: L'analisi economica condotta nel contesto canadese (Sebag e CADTH) ha riportato che VRD aumenta i costi sanitari ma ad un costo incrementale proporzionale al vantaggio clinico fornito rispetto a Rd e VMP

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

NESSUN IMPATTO

RICERCA delle PROVE: mancano studi specifici. Per quanto sia ipotizzabile una diversa frequenza di adozione dell'intervento nelle diverse realtà socio-sanitarie regionali, il Panel Votante non ha ritenuto che fosse

prevedibile una ridotta equità di accesso al trattamento con DaraVTD superiore a quanto già osservato per altre terapie innovative.

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders? **PROBABILMENTE SÌ**

RICERCA delle PROVE: mancano studi specifici.

Il trattamento con VRD è verosimilmente accettabile da parte dei pazienti benchè dimostri un profilo di tossicità superiore rispetto ai trattamenti standard in uso. Sicuramente un'adeguata selezione dei pazienti e uno stretto monitoraggio vanno inclusi in questa strategia terapeutica. Come altri trattamenti innovativi ad alto costo, ci aspettiamo che venga progressivamente implementato nelle varie realtà sanitarie a patto che venga rimborsato dal SSN.

E' fattibile l'implementazione dell'intervento? **PROBABILMENTE SÌ**

RICERCA delle PROVE: autorizzazione CHMP di EMA ottenuta nel 2019.

Il trattamento VRD è in attesa di rimborsabilità AIFA.

RACCOMANDAZIONE

Nei pazienti NDMM non eleggibili a trapianto è preferibile l'associazione di lenalidomide con bortezomib agli schemi che includono solo un immunomodulante o un inibitore del proteasoma. Il profilo di tossicità di VRD impone un'accurata selezione dei pazienti.

FORZA della RACCOMANDAZIONE

FORTE a FAVORE dell'INTERVENTO	CONDIZIONATA a FAVORE dell'INTERVENTO	NEUTRA	CONDIZIONATA a FAVORE del CONFRONTO	FORTE a FAVORE del CONFRONTO
3	7	0	0	0

Astenuti per conflitti di interesse = 0

Giustificazioni

Il Panel Votante ha espresso pareri discordanti sulla forza della raccomandazione in ragione del valore relativo differente assegnato ai benefici desiderabili e non desiderabili attesi, in particolare modificabili sulla base della selezione dei pazienti. Inoltre, la forza della raccomandazione è stata anche condizionata dalla scarsa qualità dell'evidenza disponibile che è solo parzialmente diretta al quesito e alla popolazione specifiche. Mancano inoltre dati di qualità di vita a supporto.

Considerazioni per i sottogruppi

Le analisi di sottogruppo dello studio SWOG non hanno riportato ad oggi differenze significative.

Considerazioni sull'implementazione

In ragione della tossicità del trattamento, la terapia con VRD verrà implementata in un sottogruppo di pazienti candidabili, dopo che il trattamento avrà ottenuto la rimborsabilità.

Monitoraggio e valutazioni

I pazienti richiedono una attenta modulazione della profilassi per il rischio tromboembolico venoso e un accurato follow-up dei segni e sintomi di neuropatia periferica.

Non viene richiesta una specifica sorveglianza per le neoplasie secondarie.

Priorità per la ricerca

Il sottogruppo di pazienti più adatto a VRD deve ancora essere definito da studi pragmatici che includano anche valutazioni sulla qualità di vita dei pazienti.

QUESITO 5

E' preferibile DaraRd allo standard of care (VMP, Rd) come terapia di prima linea per i pazienti NDMM non eleggibili a trapianto?

POPOLAZIONE:	NDMM non eleggibile a trapianto
INTERVENTO:	DARA-Rd
CONFRONTO:	Rd
ESITI PRINCIPALI:	OS, PFS, QOL, CR, (MRD), eventi avversi di grado 3-4, drop-out
SETTING:	pazienti ambulatoriali e ricoverati
PROSPETTIVA:	paziente, SSN
COI:	nessun esonero

Quanto considerevoli sono gli eventi desiderabili attesi? **GRANDI**

RICERCA DELLE PROVE: un solo studio randomizzato (Facon 2019) di buona qualità confronta Dara-R con Rd. Lo studio MAIA riporta +12.5% PFS e un miglioramento precoce e consensuale anche dell'OS (NNT = 25) e anche un miglior controllo del dolore e un allungamento della sopravvivenza libera da peggioramento (+10 punti EORTC QLQ-C30 sottoscala del dolore) della qualità di vita (Gries 2019).

Esito	N DaraRd	N Rd	Effetto relativo	Effetto assoluto	Certezza dell'evidenza (GRADE)	Importanza dell'esito
PFS	368	369	38.8% vs 26.4%	143 vs 97	⊕⊕⊕	CRITICA
OS	368	369	20.6% vs 16.8%	76 vs 62	⊕⊕⊕	CRITICA
			HR 0.56 (0.43-0.76)			

CR	368	369	47.6% vs 24.9%	175 vs 92	⊕⊕⊕	IMPORTANTE
			P<0.001			
MRD	368	369	24.2% vs 7.3%	89 vs 27	⊕⊕⊕	IMPORTANTE
			P<0.001			
QOL	na^	na^	Tempo mediano al peggioramento >=10 punti 32.2 vs 17.9 mesi (HR 0.69; p=0.0017)	Riduzione del dolore al ciclo 3: 17.9 vs .11.0 (p=0.0007)	⊕⊕	CRITICA

^>80% dei pazienti arruolati nello studio MAIA ha completato I questionari di qualità di vita iniziali e al follow-up.

Tre NMA confrontano DaraRd all'altro standard di trattamento attuale in Italia, che è VMP (Xu, Ramasay, Gil-Sierra) con consistente evidenza di un beneficio in termini di PFS: HR 0.39

Quanto considerevoli sono gli eventi non desiderabili attesi?

PICCOLI

RICERCA delle PROVE: lo studio randomizzato MAIA e la meta-analisi globale sull'impatto dell'aggiunta di daratumumab in termini di sicurezza (Al Hadidi 2020).

Esito	N DaraRd	N Rd	Effetto relativo	Certezza dell'evidenza (GRADE)	Importanza dell'esito
Drop per SAE	368	369	7.1% vs 15.9%	⊕⊕⊕	IMPORTANTE
Polmonite	368	369	13% vs 7%	⊕⊕⊕	CRITICO^
Discontinuazione per infezione	368	369	0.5% vs 1.4%	⊕⊕⊕	IMPORTANTE
Risposta < PR	354	356	2.4% vs 15.7%	⊕⊕⊕	IMPORTANTE

^ considerato critico come gli eventi di grado 3-4

Una recente meta-analisi pubblicata non in extenso ha incluso 2503 NDMM assegnati a terapie inclusive di daratumumab e ha verificato un aumentato rischio di discontinuazione nei NDMM

assegnati ad un trattamento inclusivo di daratumumab (RR 0.61 0.39-0.95) e un rischio aumentato di polmonite (RR 1.67; 1.27-2.19) senza un aumento degli eventi avversi fatali (Htut 2020).

Esito	Importanza dell'esito	N studi	Disegno degli studi	Valutazioni sulla qualità dell'evidenza
Qualità di vita	Critico	1	randomizzato	Manca evidenza di confronto con VMP. Rischio di bias: un quinto dei pazienti non ha completato le valutazioni.
OS	Critico	1	randomizzato	Manca evidenza di confronto con VMP
PFS	Critico	2	randomizzato, meta-analisi	Disponibile solo evidenza indiretta di confronto con VMP.
CR	Importante	1	randomizzato	Manca evidenza di confronto con VMP
Eventi avversi grado 3-4	Critico	1	randomizzato	Manca evidenza di confronto con VMP
Drop-out	Importante	1	randomizzato	Manca evidenza di confronto con VMP
Risposta < PR	Importante	1	randomizzato	Manca evidenza di confronto con VMP

Qualità complessiva delle prove.

BASSA

La qualità dell'evidenza relativa all'outcome critico "Qualità della vita" è bassa.

Il bilancio tra eventi desiderabili ed eventi non desiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

A FAVORE dell'INTERVENTO

RICERCA delle PROVE: Sulla scorta dell'inconsistenza dei dati di aumento di rischio infettivo di Dara-Rd rispetto a Rd, e a fronte del rilevante miglioramento in termini di sopravvivenza, il Panel Votante ha sostenuto DaraRd rispetto allo SoC attuale.

Quanto grandi sono le risorse necessarie? COSTI ELEVATI

RICERCA delle PROVE: nessuno studio disponibile ma ipotizzabile un rilevante aumento dei costi sanitari (farmacologici e per la somministrazione dei farmaci) rispetto allo SoC.

L'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto? **NESSUNO STUDIO INCLUSO**

RICERCA delle PROVE: Non sono disponibili analisi economiche di DaraRd nel contesto europeo. Nel contesto US invece, Dara-Rd (Narsipur 2020) ha dimostrato un profilo svantaggioso: > \$300,000 per anno di vita libero da progressione. Nel contesto canadese l'ente regolatorio Candese (CADTH) ha riportato un ICUR di un ICUR di >Can\$200,00 per DaraRd rispetto a Rd e VMP

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità? **NESSUN IMPATTO**

RICERCA delle PROVE: mancano studi specifici. Per quanto sia ipotizzabile una diversa frequenza di adozione dell'intervento nelle diverse realtà socio-sanitarie regionali, il Panel Votante non ha ritenuto che fosse prevedibile una ridotta equità di accesso al trattamento con DaraRd superiore a quanto già osservato per altre terapie innovative.

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders? **PROBABILMENTE SI**

RICERCA delle PROVE: mancano studi specifici.

Il trattamento è sicuramente accettabile da parte dei pazienti e delle associazioni dei pazienti. Come altri trattamenti innovativi ad alto costo, ci aspettiamo che venga progressivamente implementato nelle varie realtà sanitarie a patto che venga rimborsato dal SSN.

E' fattibile l'implementazione dell'intervento? **PROBABILMENTE SI**

RICERCA delle PROVE: autorizzazione CHMP di EMA ottenuta nel 2019.

Il trattamento DaraRd è in attesa di rimborsabilità in Italia.

RACCOMANDAZIONE

Nei pazienti NDMM non eleggibili a trapianto il trattamento DaraRd è raccomandato rispetto allo standard of care.

FORZA della RACCOMANDAZIONE

FORTE a FAVORE dell'INTERVENTO	CONDIZIONATA a FAVORE dell'INTERVENTO	NEUTRA	CONDIZIONATA a FAVORE del CONFRONTO	FORTE a FAVORE del CONFRONTO
10	0	0	0	0

Astenuti per conflitti di interesse = 0

Giustificazioni

Il notevole beneficio in termini di PFS e OS rispetto allo SoC a fronte di una sostanziale neutralità nei confronti degli esiti indesiderabili ha determinato la scelta del Panel Votante di assegnare a DaraRd una raccomandazione forte a favore. L'incremento rilevante dei costi sanitari atteso, infatti, è stato ipotizzato per essere in parte controbilanciato dalla riduzione delle progressioni.

Considerazioni per i sottogruppi

L'analisi di sottogruppo dello studio MAIA non ha riportato specifici sottogruppi per i quali il trattamento DaraRd risulti non superiore a Rd.

Considerazioni sull'implementazione

Dato l'impatto economico rilevante, il trattamento con DaraRd verrà implementato dopo ottenimento della rimborsabilità.

I pazienti unfit già candidabili a Rd possono eventualmente essere candidabili a Dara-Rd.

Monitoraggio e valutazioni

I pazienti dovranno ricevere la determinazione dell'assetto antigenico eritocitario (test di Coombs) prima dell'avvio del trattamento con Daratumumab.

Priorità per la ricerca

Studi pragmatici dovranno esplorare il reale profilo di sicurezza di Darard nella pratica clinica.

Pazienti recidivati/refrattari

Obiettivi della terapia

I pazienti RRMM richiedono trattamenti che inducano una buona durata della risposta e una profondità di risposta sufficiente ad ottenere una stabilizzazione della qualità di vita.

Una recente revisione di Durer et al (Blood Rev 2020) ha fornito una serie di raccomandazioni per la buona pratica clinica dei pazienti RRMM che parte dall'attenta considerazione dei fattori legati alla malattia (recidiva biochimica o clinica, rischio citogenetico, aggressività) e all'ospite (età, performance status, comorbidità, fragilità, riserva midollare, eleggibilità a trapianto, preferenze, disponibilità del caregiver) oltre che ai fattori legati al trattamento (tipo di farmaci, numero di linee precedenti, profondità e durata della risposta, tossicità e complicanze pregresse). Le raccomandazioni per la buona pratica clinica riportate da Durer ricalcano le raccomandazioni EMN per le terapie di supporto del MM. In particolare, si raccomanda un'attenta selezione dei pazienti basata sui fattori di rischio e le comorbidità cardiovascolari e trombotiche e un attento monitoraggio e prevenzione delle tossicità renali e nervose periferiche.

Esiti desiderabili

Il Panel Votante ha definito OS, PFS e qualità di vita come esiti desiderabili critici in questa popolazione di pazienti. La profondità della risposta clinica (CR) risulta un esito desiderabile importante per tutti i pazienti perché garante di una buona qualità di vita, mentre la MRD risulta importante unicamente per i pazienti fit, laddove questa è un endpoint intermedio efficace nel garantire una buona durata di risposta: la MRD è stata invece giudicata un esito desiderabile non sufficientemente rilevante nei RRMM unfit o frail.

Esiti indesiderabili

Il Panel Votante ha identificato nella frequenza di eventi avversi di grado 3-4 il principale esito non desiderabile critico, mentre la frequenza di interruzioni del trattamento (misurato come interruzioni dello studio negli studi prospettici) risulta un esito non desiderabile importante perché indicativo della tossicità del trattamento stesso. Poco importanti invece sono state ritenute le reazioni infusionali.

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali? POSSIBILE IMPORTANTE

Possibile importante incertezza o variabilità derivanti dalla difficoltà di giudicare l'impatto della sola prima parte di un programma terapeutico (induzione) e dai diversi punti di vista sugli esiti: ad esempio la via di somministrazione orale dei farmaci risulta rilevante nei pazienti anziani, unfit/frail, in recidive avanzate o che vivono lontano dal centro ematologico.

QUESITO 6

E' preferibile una tripletta (due nuovi farmaci + steroide) rispetto ad una doppietta nei pazienti in 1[^]/2[^] recidiva?

POPOLAZIONE:	RRMM in seconda recidiva
INTERVENTO:	tripletta (IMID+Moab, IMID+IP, Moab+IP)
CONFRONTO:	doppietta (IMID, Moab, IP)
ESITI DESIDERABILI:	OS, PFS, qualità di vita, CR, MRD (fit)
EVENTI INDESIDERABILI:	AE grado 3-4, drop-out
SETTING:	pazienti ambulatoriali e ricoverati
PROSPETTIVA:	paziente, SSN
COI:	nessun esonero

Quanto considerevoli sono gli eventi desiderabili attesi? GRANDI

RICERCA DELLE PROVE: negli ultimi 18 mesi sono stati pubblicati numerosi studi che hanno confrontato triplette inclusive di due nuovi farmaci rispetto a doppiette. Sono inoltre state approvate EMA numerose triplette per i pazienti RRMM.

In particolare, sono stati pubblicati i risultati degli studi che hanno dimostrato la superiorità delle terapie di associazione basate su IMID rispetto al solo IMID (e steroide):

- 1) ASPIRE (Stewart 2015, Siegel 2018) e TOURMALINE-MM1 (Moreau 2016) che hanno dimostrato il vantaggio dell'associazione tra un IP di nuova generazione (carfilzomib, ixazomib) e lenalidomide rispetto a Rd
- 2) POLLUX (Dimopoulos 2018), ELOQUENT-2 (Dimopoulos 2020, Lonial 2015) e hanno dimostrato la superiorità di associazioni tra Moab e lenalidomide rispetto a Rd
- 3) ICARIA-MM (Attal 2020), APOLLO (Dimopoulos 2020), ELOQUENT-3 (Dimopoulos 2019) che hanno dimostrato la superiorità delle associazioni tra MoAb (daratumumab, elotuzumab, isatuzimab) e pomalidomide rispetto a Pomalidomide-desametasone

Sono analogamente stati diffusi in extenso i risultati degli studi randomizzati di confronto tra le seguenti triplette basate su IP e la sola terapia con IP e steroide:

- 4) CASTOR (Spencer 2018, Mateos 2019), IKEMA (Turgut 2019) che hanno dimostrato la superiorità di associazioni tra MoAb (daratumumab, isatuximab) e bortezomib rispetto a bortezomib. Uno studio randomizzato di fase II ha inoltre confrontato l'associazione di elotuzumab con Vd rispetto a Vd (Palumbo 2015)
- 5) CANDOR (Dimopoulos 2020) che ha dimostrato la superiorità dell'associazione di daratumumab con carfilzomib rispetto a KD
- 6) OPTIMISMM (Richardson 2019) che ha dimostrato la superiorità dell'associazione tra un IMiD di terza generazione (pomalidomide) con Vd rispetto a Vd

Il numero mediano di trattamenti ricevuti (o precedenti linee di terapia) dei pazienti arruolati nei suddetti studi varia da 1 (POLLUX) a 3 (ICARIA-MM) e le terapie di confronto sono spesso differenti: questo rende molto difficoltosi i confronti indiretti tramite network meta-analysis (Cope 2020, Maiese 2018, Dimopoulos 2018). Il confronto tra triplette inclusive di Daratumumab e le corrispondenti doppie nei trial POLLUX, CASTOR e CANDOR (1505 pazienti totali) ha riportato un rischio relativo di CR/sCR di 2.03 (1.66-2.47) e un HR della PFS di 0.43 (0.29-0.63) confermato nella coorte a rischio citogenetico standard (HR 0.38; 0.30-0.48) e ad alto rischio (0.63; 0.48-0.82) (Htut 2020).

La letteratura recente conferma quanto riportato da una meta-analisi di 10 studi (3197), aggiornata a maggio 2016, nella quale l'HR di OS e PFS delle triplette risultava significativamente migliore (0.83; 0.71-0.94 e 0.68; 0.62-0.74) rispetto alle doppie (Sun et al 2017). Anche la CR risultava superiore (RR 1.76; 1.04-2.97).

I vantaggi clinici (PFS, OS) delle triplette sono stati evidenziati anche nei pazienti meno fit (Facon 2019).

La qualità di vita non risulta peggiorare più rapidamente nei pazienti con RRMM assegnati a triplette (Weisel 2020, Stewart 2016, Houghton 2019, Leleu 2018, Dimopoulos 2020, Cella 2019). Raramente i PRO sono riportati in extenso (Sparano 2018).

Esito desiderabile	N studi	Effetto Relativo	Effetto Assoluto	Certeza dell'evidenza (Qualità GRADE)	Valutazione della qualità
PFS	11	HR 0.31 --> 0.74	+5-10 mesi	Alta ⊕⊕⊕⊕	Nonostante la presenza di "indirectness, la qualità derivante dal disegno degli studi (randomizzati) non è stata ridotta poiché l'entità dell'effetto è notevole
OS	11	HR 0.79 → 0.94	+4.5-7.9 mesi	Alta ⊕⊕⊕⊕	Nonostante la presenza di "indirectness, la qualità derivante dal disegno degli studi (randomizzati) non è stata ridotta poiché l'entità dell'effetto è notevole
QOL	6	ns	deterioramento più lento migliori score di dolore	Alta ⊕⊕⊕⊕	Nonostante la presenza di "indirectness, la qualità derivante dal disegno degli studi (randomizzati) non è stata ridotta poiché l'entità dell'effetto è notevole
CR	11	na	+5-30%	Alta ⊕⊕⊕⊕	Nonostante la presenza di "indirectness, la qualità derivante dal disegno degli studi (randomizzati) non è stata ridotta poiché l'entità dell'effetto è notevole

Quanto considerevoli sono gli eventi non desiderabili attesi?

PICCOLI

RICERCA delle PROVE:

Una recente meta-analisi (Htut 2020) ha dimostrato che la discontinuazione per eventi avversi non è significativamente superiore nei pazienti RRMM assegnati a triplette inclusive di daratumumab. Tuttavia, l'analisi globale dei trial con daratumumab (NDMM + RRMM) ha riportato che la frequenza di polmonite è significativamente aumentata (RR 1.67; 1.27-2.19; 14.5% vs 8.5%).

La meta-analisi di Sun 2017 (che include 10 studi pubblicati prima di maggio 2016) riporta che il RR di eventi avversi di grado ≥ 3 è superiore con le triplette (RR 1.11, $p=0.001$) in particolare di piastrinopenia (RR 1.64, $p=0.009$).

	N studi	Effetto relativo	Certezza dell'evidenza (Qualità GRADE)	Valutazione della qualità
Eventi avversi grado 3-4	10	+11%	Moderata ⊕⊕⊕	Ridotta per "indirectness" dal momento che tale risultato non è stata condotta un'analisi di sottogruppo per fitness o numero di linee di trattamento precedenti
Drop-out	3	ns	Moderata ⊕⊕⊕	Ridotta per "indirectness" dal momento che tale risultato non è stata condotta un'analisi di sottogruppo per fitness o numero di linee di trattamento precedenti

Qualità complessiva delle prove.

MODERATA

La qualità dell'evidenza relativa all'outcome critico "Drop-out" e "Eventi avversi di grado 3-4" è moderata.

Il bilancio tra eventi desiderabili ed eventi non desiderabili favorisce l'intervento o il confronto? **A FAVORE dell'INTERVENTO**

RICERCA delle PROVE: il vantaggio delle triplette sugli esiti favorevoli critici è clinicamente rilevante e consistente negli 11 studi randomizzati considerati e nelle due meta-analisi incluse e compensa ampiamente il lieve aumento di eventi avversi.

Quanto grandi sono le risorse (costi) necessarie?

COSTI MODERATI

RICERCA delle PROVE: la ricerca bibliografica condotta non ha riportato nessuno studio di impatto economico in Italia delle triplette nei RRMM. Non è possibile prevedere a priori il rapporto tra costi aggiuntivi della terapia farmacologica rispetto ai costi di gestione degli eventi avversi piuttosto che il costo per la gestione dei pazienti progrediti.

L'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto? **NESSUNO STUDIO INCLUSO**

RICERCA delle PROVE: non è disponibile nessuno studio di valutazione clinico-economica delle triplete nei RRMM per il contesto italiano.

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità? **NESSUN IMPATTO**

RICERCA delle PROVE: mancano studi specifici. Il Comitato Metodologico ha esposto al Panel Votante l'indagine civica condotta nel 2019 nel nostro paese dal Tribunale dei Diritti del Malato in merito all'accesso ai farmaci innovativi. Per quanto sia ipotizzabile una diversa frequenza di adozione dell'intervento nelle diverse realtà socio-sanitarie regionali, sulla scorta del suddetto rapporto e delle esperienze dei centri ematologici rappresentati dal Comitato Scientifico, e il Panel Votante non ha ritenuto che fosse prevedibile una ridotta equità di accesso al trattamento con triplete superiore a quanto già osservato per altre terapie innovative.

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders? **PROBABILMENTE SÌ**

RICERCA delle PROVE: mancano studi specifici.

I trattamenti con un migliore profilo di beneficio/rischio sono solitamente accettabili dalla maggioranza dei pazienti per i quali tali proposte terapeutiche siano realistiche: i pazienti fragili o con problemi logistici o insufficiente rete sociale verosimilmente non saranno favorevoli a trattamenti complessi inclusivi di terapie parenterali da somministrare frequentemente presso il centro di cura.

Come altri trattamenti innovativi ad alto costo, il Panel Votante si aspetta che venga progressivamente implementato nelle varie realtà sanitarie, a patto che venga rimborsato dal SSN.

E' fattibile l'implementazione dell'intervento? **PROBABILMENTE SÌ**

RICERCA delle PROVE: autorizzazione EMA ottenuta per Isatuximab-Pom-Dex. Autorizzazione AIFA ottenuta per KRD, DaraRd, IxaRd, EloPd.

Molti trattamenti di associazione sono in attesa di rimborsabilità in Italia, pertanto il Panel Votante ritiene che sia imminente l'introduzione di tali terapie nella pratica clinica.

RACCOMANDAZIONE

Per il trattamento della prima e della seconda recidiva vanno preferenzialmente impiegate triplete di farmaci, ossia l'associazione con lo steroide di almeno due nuovi agenti (IMiD, IP, MoAb) rispetto all'associazione di un nuovo farmaco con lo steroide.

FORZA della RACCOMANDAZIONE

FORTE a FAVORE dell'INTERVENTO	CONDIZIONATA a FAVORE dell'INTERVENTO	NEUTRA	CONDIZIONATA a FAVORE del CONFRONTO	FORTE a FAVORE del CONFRONTO
0	10	0	0	0

Astenuti per conflitti di interesse = 0

Giustificazioni

L'evidenza di alta qualità riportata da 12 studi pubblicati negli ultimi 18 mesi ha confermato l'evidenza già disponibile per DaraRd, KRd e Ixa-Rd di rilevante miglioramento della PFS rispetto alle doppiette senza un peggioramento significativo del profilo di tossicità del trattamento, sia nei pazienti in prima che in seconda recidiva.

Considerazioni per i sottogruppi: pazienti ad alto rischio citogenetico

In generale si preferiscono i trattamenti contenenti IP nei pazienti ad alto rischio citogenetico (vedi capitolo dedicato).

Considerazioni per i sottogruppi: pazienti refrattari alla lenalidomide

Una porzione minore dei pazienti arruolati negli studi clinici randomizzati diretti ai RRMM in prima o seconda recidiva era refrattaria alla lenalidomide: il 21% nello studio CASTOR, il 24% nello studio ENDEAVOR, il 7% nello studio ASPIRE e nessun paziente negli studi TOURMALINE, ELOQUENT e POLLUX. OPTIMISM è l'unico studio randomizzato disponibile che abbia arruolato specificamente pazienti pre-esposti alla lenalidomide e che abbia riportato una porzione rilevante, pari al 70%, di refrattari alla lenalidomide stessa. Per i pazienti in prima recidiva e refrattari a

lenalidomide (57% dei pazienti arruolati), la PFS mediana riportata nei pazienti trattati con Pomalidomide-Bortezomib-Desametasone è risultata essere di 17.8 mesi, rispetto a 9.5 mesi di Bortezomib-Desametasone (HR 0.65; 95% CI 0.50-0.84) (Dimopoulos 2020). Meno solida è l'evidenza derivante da analisi di sottogruppo degli studi ENDEAVOR e CASTOR sul vantaggio di Kd o DaraVd rispetto a Vd. Nello studio ENDEAVOR la PFS mediana nei pazienti refrattari alla lenalidomide trattati con Kd è risultata essere di 8.6 rispetto a 6.6 mesi di Vd e la OS di 29.2 mesi rispetto a 21.4 mesi (HR 0.86; 95% CI 0.62-1.18) (Moreau 2017, Orłowski 2019). La sottoanalisi di 32 pazienti refrattari a lenalidomide di prima linea e trattati con Kd in prima recidiva negli studi ENDEAVOR e ARROW ha riportato una PFS mediana di 15.6 mesi (Mateos 2018). Nello studio CASTOR la PFS mediana per i pazienti refrattari a lenalidomide e trattati con DaraVd è di 7.8 mesi (HR 0.44; 95% CI 0.28-0.68) (Mateos 2019).

Considerazioni sull'implementazione

Con l'introduzione di Daratumumab e Lenalidomide (in associazione a IP) nella prima linea di trattamento, i RRMM che giungeranno alla 3^a linea saranno già stati tutti esposti a Daratumumab, carfilzomib e lenalidomide annullando l'opportunità di combinazioni come KD o daraVD e lasciando ancor più spazio a Isatuximab-PD ed EloPD, qualora venga dimostrata la loro efficacia in paziente pre-trattati con Daratumumab.

Monitoraggio e valutazioni

Mentre i MoAb hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza, IMiD di seconda e terza generazione e IP richiedono profilassi e sorveglianza specifica degli eventi cardiovascolari e neurologici periferici.

Priorità per la ricerca

Altre triplete sono state autorizzate solo FDA o stanno completando RCT, pertanto non sono state considerate in questa versione delle linee-guida: Ctx-PD, Dara-KD.

Triplete pomalidomide-based contenenti IP di 2^a generazione (carfilzomib o ixazomib) sono state ad oggi testate solo in studi di fase II e pertanto non sono risultate comparatori validi

Pazienti in recidive avanzate

Terapie con nuove classi di farmaci

Negli ultimi 18 mesi sono stati pubblicati in extenso i risultati di due studi di fase 2 che hanno supportato l'approvazione EMA di Belantamab mafodotin, un anticorpo monoclonale anti-BCMA coniugato con mafodotin, e di selinexor.

Lo studio DREAMM-2 (Trudel 2020) ha recentemente riportato per la dose di 3.4 mg/Kg una ORR >30% in RRMM pluritrattati e questo ha determinato la sua approvazione EMA in monoterapia nei pazienti con almeno 4 linee di trattamento pregresse incluso un anti-CD38, un IP e un IMiD (EPAR 17.9.2020). L'associazione di Belantamab mafodotin (dose escalation da 2.5 a 3.4 mg/Kg) con Vd o con Rd nello studio DREAMM-6 (Popat 2020) ha invece riportato ottime risposte (ORR 78%) anche nei pazienti con recidive più precoci, tuttavia il follow-up dello studio è ad oggi di sole 18 settimane. Una cheratopatia solitamente non di grado 3-4 si sviluppa in oltre la metà dei pazienti esposti a belantamab mafodotin e richiede pertanto un'accurata gestione multidisciplinare.

Selinexor è invece un inibitore selettivo dell'esportina XPO1 che ha dimostrato una parziale efficacia anche nei pazienti con penta refrattarietà a IMiD di seconda e terza generazione, IP di prima e seconda generazione e anti-CD38. Sono stati segnalati importanti eventi avversi come disturbi del tratto gastroenterico, iposodiemia e piastrinopenia. Uno studio di fase III (BOSTON) con selinexor in aggiunta a Bortezomib e desametasone è tuttora in corso. Il farmaco è in fase di discussione EMA.

In un confronto indiretto della sicurezza di Belantamab mafodotin 2.5 mg/Kg e selinexor 80 mg (+ desametasone) (Suvannasankha 2020) ha impiegato i dati dello studio DREAMM-2 e STORM parte 2: gli eventi avversi più comuni (citopenie, astenia, nausea, diarrea, iponatremia) mentre le polmoniti, le iperglicemie e l'ipocaliemia e l'ipercalcemia come anche le alterazioni dello stato mentale risultano più frequenti con Belantamab. Infine, la cheratopatia viene riportata unicamente per il Belantamab.

Le scarse risorse terapeutiche disponibili nei pazienti pluri-refrattari e l'efficacia dimostrata in una porzione di pazienti pluri-esposti con belantamab mafodotin e selinexor ha indotto in Panel Votante a suggerire la possibilità di trattamento con questi farmaci, che al momento sono già disponibili sul territorio italiano all'interno di Early Access Programs o a programmi di uso compassionevole. Il rapporto tra benefici e tossicità delle suddette terapie non è valutabile se non per ogni singolo paziente. L'impatto economico dei suddetti farmaci non è stato ritenuto rilevante dal momento che si tratta di pazienti con aspettative di vita limitatissime.

Terapie cellulari

Sono in fase di perfezionamento forme avanzate di immunoterapia come le CAR-T e i BITE, ma ad oggi nessuno ha ottenuto approvazione FDA o EMA, per quanto bb2121 sia stata designata come “breakthrough therapy” da FDA nel 2017. Per quanto nessuna di queste terapie sia stata ad oggi autorizzata EMA, una recente meta-analisi (Gagelman 2020) ha sintetizzato l’evidenza disponibile su 314 pazienti con RRMM arruolati in 18 studi clinici con CAR-T, principalmente dirette verso BCMA. I pazienti arruolati erano stati esposti ad una mediana di 6 linee di trattamento precedenti e avevano un’età mediana di 59 anni. La risposta globale ottenuta con le CAR-T è stata del 82% e il 32% ha ottenuto una CR ma la durata della risposta è stata limitata con una PFS mediana di 10 mesi, a fronte della nota frequenza di sindrome da rilascio citochinico di grado 3-4 (15%) e di neurotossicità centrale (18%). Lo studio CARTITUDE-1 ha recentemente riportato l’esito di 97 pazienti trattati con cilta-cel dopo una mediana di 6 linee precedenti (Madduri 2020) riportando una CR stringente nel 55.7% dei casi e una sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi del 87.4%. Sindrome da rilascio citochinico di grado 3-4 è stata riportata solo nel 4.1% dei casi e neurotossicità di grado 2-4 nel 10.3% dei casi ma sono anche segnalati due decessi sicuramente attribuibili a queste due complicanze dirette della terapia.

Sulla scorta di questa evidenza di alta qualità ma limitata dal ridotto follow-up dei pazienti e dall’elevata tossicità, il Panel Votante non ha ritenuto di poter formulare alcuna raccomandazione specifica, rimandando all’aggiornamento del 2021 una formulazione più dettagliata di possibili indicazioni per la pratica clinica.

Terapia dei pazienti ad alto rischio citogenetico

Per alto rischio citogenetico IMWG intende la presenza di delezione 17(p13), traslocazioni t(4;14) o t(14,16), e le anomalie del cromosoma 1 (1q21 gain) determinate in FISH nelle plasmacellule midollari (Chng 2014). Queste anomalie sono associate ad una cattiva prognosi nonostante il mantenimento con talidomide post-trapianto nello studio HOVON-65/GMMG-HD4 (Sonneveld 2012 JCO).

I dati di PFS a 5 anni nel sottogruppo ad alto rischio citogenetico dello studio STAMINA sono a favore del trapianto tandem (43.7% vs 37.3% e 32%, $p=0.03$). Anche i dati dello studio randomizzato EMN02 recentemente riportati in extenso hanno confermato una migliore PFS nei pazienti ad alto rischio citogenetico randomizzati al trapianto autologo e un ulteriore miglior vantaggio nei centri che adottavano una strategia tandem (Cavo 2020). La PFS mediana dei pazienti ad alto rischio citogenetico trattati con trapianto autologo tandem è risultata di 46.0 mesi rispetto a 26.7 mesi con il singolo trapianto (HR 0.59; $p=0.062$). In particolare, nei pazienti con delezione 17p la PFS è risultato nettamente favorevole al trapianto tandem (HR 0.24; $p=0.006$) e anche la OS ha evidenziato un allungamento significativo (HR 0.20; $p=.066$).

Inoltre sono stati riportati vantaggi del trapianto tandem rispetto al singolo trapianto nei pazienti ad alto rischio in uno studio retrospettivo EBMT (OS HR 0.46; PFS HR 0.64) (Gagelmann 2020). Pertanto, il Panel Votante ha ADATTATO la raccomandazione ASCO/CCO inserendo l'opzione tra singolo e doppio autologo nei pazienti ad alto rischio citogenetico.

Anche l'impiego del trapianto di cellule emopoietiche allogeniche risulta suggerito dalla linea-guida ASCO/CCO in pazienti selezionati ad alto rischio oppure in studi clinici dedicati. Il Panel Votante ha adottato questa raccomandazione in quanto confermata dalle evidenze recenti, in particolare da un'analisi di 1388 pazienti arruolati in 4 studi clinici con randomizzazione genetica che ha riportato un ulteriore vantaggio del trapianto tandem autologo-allogeneico rispetto al doppio autologo nei pazienti ad alto rischio (Costa 2020): la OS mediana risulta migliorata da 64.4 a 73.2 mesi e la PFS a 10 anni migliorata dal 8.9% al 22.3%. La mortalità e la riduzione della qualità di vita associata a trapianto allogeneico risulta tuttavia ad oggi ancora una barriera all'impiego ampio di questa strategia al di fuori dei pazienti ad alto rischio.

Un mantenimento post-autologo con IP nei pazienti ad alto rischio citogenetico viene raccomandato dalle linee-guida ASCO/CCO sulla base del vantaggio in termini di PFS rispetto a talidomide riportato nello studio HOVON-65/GMMG-HD4 (Goldschmidt 2018) e dell'associazione di bortezomib e talidomide rispetto a IFN e talidomide (Rosinol 2017). Inoltre, numerosi studi retrospettivi confermano una PFS simile di bortezomib a quella di lenalidomide con un netto beneficio nei pazienti

ad alto rischio citogenetico (Huang 2018, Chakarboty 2018, Sivarai 2017). Mancano tuttavia studi che confrontino bortezomib a lenalidomide dopo singolo trapianto autologo.

L'evidenza pubblicata negli ultimi 18 mesi include una meta-analisi (Parrondo 2020 EBMT) di 3 studi clinici prospettici che assegnavano 513 pazienti a mantenimento con bortezomib e 395 pazienti a ixazomib piuttosto che a placebo (261 pazienti) o talidomide (597 pazienti). L'analisi della OS derivata da 2 studi ha riportato un vantaggio non statisticamente significativo (HR 0.8; 0.73-0.105) mentre la PFS è risultata significativamente migliorata (HR 0.75; 0.67-0.85, $p < 0.00001$) come anche la durata della risposta nei pazienti assegnati al mantenimento con inibitori del proteasoma (IP). Non sono stati rilevati aumenti significativi delle SPM. Manca tuttavia un'analisi di sottogruppo specifica per i pazienti ad alto rischio citogenetico.

L'evidenza pubblicata negli ultimi 18 mesi include tuttavia anche un confronto indiretto (Mai-EK 2019) tra lo studio HD4 e MM5 del GMMG: il primo prevedeva un trapianto tandem seguito da mantenimento di 2 anni con bortezomib, mentre il secondo prevedeva un braccio di mantenimento con lenalidomide per 2 anni dopo trapianto singolo o tandem (33%) e consolidamento. Benchè le frequenze di CR/nCR fossero superiori nello studio HD4, il mantenimento di 2 anni con bortezomib non ha determinato miglioramenti significativi di PFS (HR 0.83) e OS (HR 0.70). Tuttavia, nei pazienti con delezione 17p la PFS appare di 24 mesi, dimostrando che il un trapianto tandem seguito da mantenimento con bortezomib ha la potenzialità di abolire l'impatto prognostico negativo della delezione 17p. Inoltre, nell'analisi di sottogruppo relativa ai pazienti ad alto rischio citogenetico, si osserva un vantaggio in termini di OS a favore di bortezomib. Infine, uno studio retrospettivo del 2020 riporta 34 pazienti ad alto rischio citogenetico sottoposti a trapianto autologo (induzione e consolidamento con VTD) seguito da mantenimento con bortezomib per due anni: l'83% dei pazienti risulta sopravvissuto a 4 anni dal trapianto e il 41% libero da progressione (Mancuso 2020).

Infine, la recente pubblicazione dei dati aggiornati sullo studio Myeloma XI ha evidenziato una parziale efficacia del mantenimento con lenalidomide anche nei pazienti ad alto rischio citogenetico (Jackson 2020).

Sulla base della nuova evidenza confermativa, il Panel Votante avrebbe adottato l'indicazione di ASCO/CCO ad inserire un IP nel mantenimento post-trapianto dei pazienti ad alto rischio citogenetico. Tuttavia, tale trattamento non è attualmente autorizzato, pertanto la raccomandazione è stata "adatata" alla realtà regolatoria italiana omettendo la preferenza per un mantenimento basato su bortezomib.

Uno svantaggio riconosciuto della terapia di mantenimento con bortezomib è lo sviluppo di neuropatie grado 3-4 (5%) con una frequenza di discontinuazione molto inferiore agli IMiD (11%) nel caso di monoterapie. La frequenza di neuropatie aumenta invece nettamente nel corso di mantenimento con bortezomib e lenalidomide (Sivarai 2017).

Strategie trapiantologiche

Trapianto autologo tandem frontline

La linea-guida ASCO/CCO include una raccomandazione contraria all'impiego del doppio-autotrapianto in tutti i pazienti con NDMM. La raccomandazione è basata sui risultati dello studio randomizzato BMT CTN 0702 che non riporta miglioramenti della sopravvivenza nel braccio assegnato al trapianto tandem rispetto al braccio assegnato al trapianto singolo, dopo un'induzione inclusiva sia di IP che di IMiD. La successiva metanalisi di 5 studi randomizzati (Dhakar 2018) conferma queste indicazioni dagli studi pubblicati prima del 2018: la meta-analisi conferma una sostanziale sovrapposizione dell'incidenza cumulativa di SPMA nei pazienti assegnati a trapianto tandem o singolo.- Il follow-up dello studio STaMINA "CTN 0702" è stato recentemente aggiornato (Stadtmauer 2019, Hari 2020) confermando all'analisi intention-to-treat a 6 anni sopravvivenze comparabili tra pazienti (meno di un terzo) assegnati al trapianto tandem oppure ad autologo + consolidamento o autologo+mantenimento con lenalidomide. Tuttavia, l'analisi per-protocol ha riportato un miglioramento di oltre il 10% della PFS a 6 anni nei pazienti che avevano ricevuto un trapianto tandem ($p < 0.01$). Inoltre, sono stati anche recentemente pubblicati i dati dello studio randomizzato EMN02 (Cavo 2020) che ha randomizzato 702 NDMM con età inferiore ai 65 anni ad una strategia inclusiva di trapianto autologo: 203 pazienti sono stati trattati in centri che adottavano una strategia di singolo-trapianto, 419 pazienti sono stati invece randomizzati a ricevere un doppio trapianto o un singolo trapianto in centri che adottavano una policy di doppio trapianto. L'analisi multivariata ha riportato che il trapianto autologo tandem è un predittore indipendente della PFS (HR 0.718; $p = 0.0414$) e della OS (HR 0.608; $p = 0.0382$).

Il Panel Votante ha pertanto adattato la formulazione della raccomandazione ASCO/CCO evidenziando tuttavia che il trapianto tandem risulta globalmente preferibile, soprattutto nei pazienti ad alto rischio (vedi discussione specifica) e nei pazienti con risposta non ottimale al primo trapianto (sulla scorta dell'analisi di sottogruppo dello studio IFM).

Mantenimento post-trapianto

L'unico studio randomizzato pubblicato da giugno 2018 e mirato a valutare strategie di mantenimento post-trapianto alternative è il TOURMALINE-3 (Dimopoulos Lancet 2019), che ha

assegnato i pazienti in una proporzione 3:2 a ixaxomib (giorno 1,8,15 ogni 28 giorni) per due anni piuttosto che a placebo. Ad un follow-up mediano di 31 mesi la PFS risulta significativamente migliorata (HR 0.72; 0.58-0.89) ma i dati di OS risultano ancora immaturi. Per tale ragione anche la valutazione EMA è stata posticipata a febbraio 2021 e il farmaco non è attualmente autorizzato in Europa con questa indicazione.

Sempre lo studio randomizzato STAMINA ha recentemente evidenziato come l'interruzione precoce del mantenimento con lenalidomide (prima dei 38 mesi) riduca la sopravvivenza. Inoltre, lo studio randomizzato Myeloma XI ha confermato il prolungamento di 22 mesi della PFS sostenuto dal mantenimento con lenalidomide (Jackson 2020).

Infine, pur in assenza di analisi farmacoeconomiche per l'Italia, il mantenimento con lenalidomide post-trapianto si è dimostrato costo-efficace in Olanda (Uyl-de-Groot 2020).

Pertanto il Panel Votante ha adottato la raccomandazione generale di ASCO/CCO alla terapia di mantenimento con lenalidomide, ma ha omesso il limite minimo della durata suggerita di 2 anni, alla luce delle nuove evidenze di una prolungata efficacia del mantenimento anche oltre i due anni dal trapianto.

Trapianto autologo per pazienti RRMM

La linea-guida ASCO/CCO consente un consolidamento con trapianto autologo in pazienti RRMM sulla base di un beneficio dimostrato in termini di PFS nei pazienti con recidive non precoci dopo un primo trapianto o che non avevano ricevuto un precedente trapianto autologo (Cook 2016). La raccomandazione ASCO/CCO suggerisce una latenza di almeno 18 mesi prima della recidiva per poter considerare un secondo consolidamento con melphalan ad alte dosi e trapianto autologo, in accordo con le indicazioni IMWG, EBMT e ASBMT del 2015 (Giralt 2015).

Nella letteratura prodotta negli ultimi 2 anni la soglia dei 18 mesi post-trapianto non è stata confermata (Silva 2020) e numerosi studi retrospettivi hanno documentato come il time-to-progression fosse sensibilmente più lungo (>45 mesi vs <18 mesi) nei pazienti recidivati dopo più di 24 mesi dal primo trapianto autologo (Kumar 2018, Richards 2020) e la PFS ulteriormente migliorata nei pazienti con recidive tra 24 e 36 mesi dal primo trapianto (Silva 2020).

Sulla scorta di questi dati consistenti, anche se preliminari in quanto riportati prevalentemente in forma di abstract, e sulla scorta dei miglioramenti notevoli della sopravvivenza ottenute con terapie di associazione in seconda linea, il Panel Votante ha adattato la raccomandazione ASCO/CCO includendo soglie di recidiva più lunghe per considerare un ri-consolidamento con melphalan e reinfusione di cellule staminali autologhe.

Trapianto allogenico

La linea-guida ASCO/CCO non consiglia il trapianto allogenico in consolidamento nei TE NDMM come pratica routinaria, basandosi prevalentemente sui risultati negativi della strategia tandem autologo-allogenico rispetto ad autologo-autologo nel trial CTN 0102.

Le nuove evidenze, riportate negli ultimi due anni, includono una meta-analisi di 1338 pazienti arruolati in 4 studi clinici (Costa 2020) con randomizzazione biologica (CTN 0102, NMAM 2000, PETHEMA/GEM2000 e Torino Consortium trial): la meta-analisi (dei dati individuali) riporta una sopravvivenza mediana nettamente inferiore nei 899 pazienti assegnati al autologo tandem (78.0 vs 98.3 mesi, HR 0.85, $p=0.003$), pari a una differenza del 7.7% a 10 anni, nonostante una maggiore mortalità non-associata-a-recidiva (NRM) della strategia auto-allo (19.7% vs 8.3%). Anche la sopravvivenza dopo la recidiva è stata riportata essere migliore per la strategia auto-allo (62.3 vs 41.5 mesi, HR 0.71, $p<0.001$). Nei 217 pazienti ad alto rischio (con delezione 17p oltre alla delezione 13q presente come criterio di eleggibilità), tuttavia, non è stata evidenziato alcun vantaggio in termini di PFS o OS. Questo riscontro è stato tuttavia smentito nell'aggiornamento recente dello studio tedesco (Knop 2020): i 25 pazienti con delezione 17p mostrano una PFS mediana di 37.5 vs 6.1 mesi ($p=0.0002$) e una OS mediana di 61.5 vs 23.4 mesi ($p=0.032$) con la strategia auto-allo rispetto ad auto-auto. Ugualmente, l'aggiornamento dello studio CTN 0102 (Giralt 2020) riporta i dati di 710 pazienti con un follow-up mediano di 10 anni: il rischio di recidiva a 6 anni risulta significativamente ridotto con la strategia auto-allo nei pazienti ad alto rischio (47% vs 77%, $p=0.005$) migliorando così anche la PFS (31% vs 13% $p=0.05$).

Una seconda meta-analisi ha invece incluso 8698 pazienti arruolati in 61 studi clinici (Yin 2018) riportando stime a 5 anni di OS e TRM del 46% e 27%, rispettivamente. La meta-analisi segnala che il 48% dei decessi sono stati attribuiti a progressione di malattia e una quota simile, il 44%, a tossicità del trapianto. Tuttavia, le sopravvivenze riportate dopo trapianto allogenico nei pazienti ad alto rischio citogenetico sono risultate simili a quelle dei pazienti a rischio standard nei 14 studi analizzati.

Anche nei pazienti con RRMM il trapianto allogenico ha dimostrato di (Patriarca 2018) di migliorare la OS a 7 anni dei pazienti recidivati con donatore disponibile dal 9% al 31% e la disponibilità di un donatore risulta un predittore indipendente della sopravvivenza all'analisi multivariata (Patriarca 2018).

Alla luce delle nove evidenze di possibile efficacia nel sottogruppo ad alto rischio ma anche di rilevante tossicità, il Panel Votante ha adottato la raccomandazione ASCO/CCO che non include il trapianto allogenico nella pratica clinica: l'opportunità di tale terapia andrà pertanto valutata caso per caso.

Lista completa delle raccomandazioni

Qual è l'obiettivo della terapia del NDMM TE?

L'obiettivo della terapia del NDMM TE dovrebbe essere l'ottenimento della migliore profondità di risposta. *Qualità dell'evidenza (forte). Forza della raccomandazione (Positiva condizionata). Raccomandazione adottata.*

Quali classi farmacologiche e quanti cicli sono raccomandati per la terapia di induzione dei NDMM TE?

Nei pazienti con NDMM TE si raccomandano *almeno* 4 cicli (fino ad un massimo di 6[^]) di terapia comprensiva di IMiD, inibitore del proteasoma e steroide. *Qualità dell'evidenza (moderata). Forza della raccomandazione (Positiva condizionata). Raccomandazione adottata.*

Nei pazienti NDMM TE è preferibile DaraVTD a VTD?

Nei pazienti NDMM eleggibili a trapianto Daratumumab può essere aggiunto al VTD per la terapia di induzione. *Qualità dell'evidenza (moderata). Forza della raccomandazione (Positiva condizionata). Nuova raccomandazione.*

Qual è la quantità di cellule staminali che vanno raccolte per i NDMM TE?

A causa della ridotta capacità mobilizzante dopo esposizione prolungata ai trattamenti, la raccolta di staminali circolanti effettuata in prima linea dovrebbe essere ampia, ovvero sufficiente a consentire più di un trapianto autologo. *Qualità dell'evidenza (moderata). Forza della raccomandazione (Positiva condizionata). Raccomandazione adottata.*

Quali pazienti NDMM possono accedere al trapianto autologo?

Tutti i NDMM eleggibili devono poter accedere al trapianto. *Qualità dell'evidenza (forte). Forza della raccomandazione (Positiva forte). Raccomandazione adottata.*

Come vanno selezionati i pazienti NDMM eleggibili al trapianto autologo?

I pazienti dovrebbero essere avviati al trapianto dopo una valutazione che comprende il rischio di malattia, la profondità della risposta e il tipo di terapia di induzione ricevuto. Qualità dell'evidenza (moderata). Forza della raccomandazione (Positiva condizionata). Raccomandazione adottata.

Qual è il regime di condizionamento raccomandato per il trapianto autologo?

Il regime di condizionamento raccomandato per il trapianto autologo è il melphalan ad alte dosi. *Qualità dell'evidenza (alta). Forza della raccomandazione (Positiva forte). Raccomandazione adottata.*

Quali pazienti vanno avviati alla procedura di trapianto autologo tandem?

Nella pratica clinica la scelta di un trapianto autologo tandem deve essere sostenuta considerando il rischio di malattia, la risposta ottenuta dopo il primo trapianto e le condizioni del paziente. *Qualità dell'evidenza (moderata). Forza della raccomandazione (Positiva condizionata). Raccomandazione adottata.*

Quali pazienti devono ricevere una terapia di consolidamento dopo il trapianto autologo?

La terapia di consolidamento non è raccomandata nella pratica clinica. Tuttavia, almeno due cicli di consolidamento possono essere considerati per quei pazienti che risultano non eleggibili alla terapia di mantenimento o che la rifiutano. *Qualità dell'evidenza (moderata). Forza della raccomandazione (Positiva condizionata). Raccomandazione adottata.*

Quali pazienti devono ricevere terapia di mantenimento dopo il trapianto autologo e secondo quali modalità?

La terapia di mantenimento post-trapianto con lenalidomide dovrebbe essere offerta a tutti i pazienti. La terapia di mantenimento va iniziata 90-110 giorni dopo il trapianto alla dose quotidiana di 10-15 mg al giorno in maniera continuativa e va proseguita idealmente fino a progressione ma andrebbe modulata nella dose e nella durata sulla base della tollerabilità. *Qualità dell'evidenza (forte). Forza della raccomandazione (Positiva forte). Raccomandazione adottata.*

Come va modulata la strategia terapeutica per i NDMM TE ad alto rischio genetico?

Nei pazienti ad alto rischio genetico la terapia di induzione può essere consolidata con uno o, *preferenzialmente*, due trapianti autologhi seguiti da una terapia di mantenimento fino a progressione. Per i pazienti che non possono ricevere lenalidomide come terapia di mantenimento si può considerare una terapia di consolidamento (almeno 2 cicli). *Qualità dell'evidenza (bassa). Forza della raccomandazione (Positiva condizionata). Raccomandazione adattata al contesto regolatorio italiano..*

Quando e come va valutata la risposta alla terapia?

Si consiglia di valutare la profondità della risposta ad ogni ciclo: intervalli superiori, ma mai oltre i 3 mesi, possono essere adottati una volta raggiunta la migliore risposta o durante la terapia di mantenimento. *Qualità dell'evidenza (molto bassa). Forza della raccomandazione (Positiva condizionata). Raccomandazione adottata.*

E' possibile modulare la terapia di mantenimento sulla base della profondità della risposta?

Non è disponibile sufficiente evidenza per modulare la terapia di mantenimento sulla base della profondità della risposta, inclusa la MRD. *Qualità dell'evidenza (bassa). Forza della raccomandazione (Positiva condizionata). Raccomandazione adottata.*

[^]si intendano 6 cicli di trattamento con mobilizzazione delle cellule staminali dopo il 3° ciclo

Quali sono gli elementi decisionali della terapia di prima linea dei NDMM NTE?

Il trattamento dei NDMM NTE deve essere individualizzato e le decisioni devono essere condivise con i pazienti e i care-giver. Nella decisione vanno considerati numerosi fattori: sia quelli relativi alla malattia, quali le anomalie citogenetiche e lo stadio, che quelli relativi al paziente, quali l'età, le comorbidità, lo stato funzionale e la fragilità, che le preferenze del paziente. Qualità dell'evidenza (moderata). Forza della raccomandazione (Positiva forte). Raccomandazione adottata.

Quale è l'obiettivo della terapia di prima linea dei NDMM NTE?

L'obiettivo della terapia del NDMM NTE deve essere l'ottenimento della migliore risposta possibile per qualità e profondità, ma occorre bilanciare i potenziali miglioramenti della profondità di risposta con i rischi di tossicità. *Qualità dell'evidenza (moderata). Forza della raccomandazione (Positiva condizionata). Raccomandazione adottata.*

Sono preferibili le terapie continuative nei NDMM NTE?

Nei pazienti NDMM NTE devono essere preferite le terapie continuative rispetto a quelle di durata definita. *Qualità dell'evidenza (alta). Forza della raccomandazione (Positiva forte). Raccomandazione adottata.*

Nei pazienti NDMM NTE è preferibile DaraVMP rispetto allo standard of care (VMT e Rd)?

Nei pazienti NDMM NTE DaraVMP è preferibile rispetto allo standard of care (VMP e Rd). *Qualità dell'evidenza (moderata). Forza della raccomandazione (Positiva condizionata). Nuova raccomandazione*

Nei pazienti NDMM NTE è preferibile VRd rispetto allo standard of care (VMT e Rd)?

Nei pazienti NDMM NTE è preferibile l'associazione di lenalidomide con bortezomib agli schemi che includono solo un immunomodulante o un inibitore del proteasoma. Il profilo di tossicità di VRd impone un'accurata selezione dei pazienti. *Qualità dell'evidenza (bassa). Forza della raccomandazione (Positiva condizionata). Nuova raccomandazione*

Nei pazienti NDMM NTE è preferibile DaraRd rispetto allo standard of care (VMT e Rd)?

Nei pazienti NDMM NTE il trattamento DaraRd è raccomandato rispetto allo standard of care (VMP e Rd). *Qualità dell'evidenza (moderata). Forza della raccomandazione (Positiva forte). Nuova raccomandazione*

Come deve essere personalizzata la terapia dei NDMM NTE?

La dose iniziale delle terapie dovrà essere individualizzata sulla base dell'età, della funzione renale, delle comorbidità, dello stato funzionale e della fragilità.[^] Le dosi del trattamento potranno essere successivamente adattate alla tollerabilità, pur mirando ad ottimizzare la risposta clinica. *Qualità dell'evidenza (bassa). Forza della raccomandazione (Positiva condizionata). Raccomandazione adottata.*

[^]Esempio: la somministrazione settimanale di bortezomib in associazione con melfalan e prednisone è rimborsata ai sensi della L. 23.12.1996, n. 648, per il trattamento dei pazienti con NTE MM (Determina 143091/2108).

Quando va avviata un trattamento per la recidiva?

Alla recidiva il trattamento va prontamente avviato in presenza di sintomi o di malattia ad alto rischio citogenetico o di recidiva precoce. *Qualità dell'evidenza (forte). Forza della raccomandazione (Positiva forte). Raccomandazione adottata.*

Qual è la strategia terapeutica raccomandata per la prima o la seconda recidiva?

Per il trattamento della prima e della seconda recidiva vanno preferenzialmente impiegate triplete di farmaci, ossia l'associazione con lo steroide di almeno due nuovi agenti (IMiD, IP, MoAb). *Qualità*

dell'evidenza (alta) Forza della raccomandazione (forte). Raccomandazione adattata (estensione alla seconda recidiva).

Fino a quando va proseguito il trattamento delle recidive?

Il trattamento della prima recidiva può essere proseguito fino a progressione. Mancano dati per supportare la modulazione della durata sulla base del rischio o della profondità di risposta. *Qualità dell'evidenza (moderata). Forza della raccomandazione (Positiva condizionata). Raccomandazione adottata.*

Può essere consolidata la risposta ad una terapia di seconda linea con un trapianto autologo?

Il trapianto autologo può essere impiegato come consolidamento dopo la prima recidiva di pazienti che non hanno ricevuto il trapianto in prima linea oppure nei pazienti che recidivano a distanza (> 24-36 mesi)** da un trapianto di prima linea. *Qualità dell'evidenza (moderata). Forza della raccomandazione (Positiva condizionata). Raccomandazione adottata.*

Quando va considerato il trapianto allogenico?

Il trapianto allogenico non è una terapia standard per i pazienti con mieloma multiplo ma può essere considerato in pazienti selezionati ad alto rischio o in uno studio clinico. *Qualità dell'evidenza (moderata). Forza della raccomandazione (Positiva forte). Raccomandazione adottata.*

E' possibile raccomandare le CAR-T o altre forme di immunoterapia per il MM?

Sono in fase di sperimentazione le CAR-T e altre forme di immunoterapia (es. BITE) pertanto non è attualmente possibile esprimere una raccomandazione basata sull'evidenza in merito al trattamento dei RRMM in recidiva avanzata con tali terapie.

**24 mesi in assenza di mantenimento, 36 mesi con mantenimento

AGREE

Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	
1. OBIETTIVI <i>Riportare gli obiettivi generali della linea guida.</i> <i>I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.</i> Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, etc.) Target (es. paziente, popolazione, società) Benefici o risultati attesi	Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, etc.)	✓
	Target (es. paziente, popolazione, società)	✓
	Benefici o risultati attesi	✓
2. QUESITI <i>Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.</i> Popolazione target Interventi o esposizioni Confronti (se appropriati) Outcome Setting o contesto assistenziale	Popolazione target	✓
	Interventi o esposizioni	✓
	Confronti (se appropriati)	✓
	Outcome	✓
	Setting o contesto assistenziale	✓
3. POPOLAZIONE <i>Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.</i> Popolazione target, genere ed età Condizioni cliniche (se rilevanti) Severità/stadio della malattia (se rilevante) Comorbidità (se rilevanti) Popolazioni escluse (se rilevanti)	Popolazione target, genere ed età	✓
	Condizioni cliniche (se rilevanti)	✓
	Severità/stadio della malattia (se rilevante)	
	Comorbidità (se rilevanti)	
	Popolazioni escluse (se rilevanti)	

Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS		
Item e descrizione	Criteri di reporting	
4. MEMBRI DEL GRUPPO <i>Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	Nome e cognome	✓
	Professione (es. medico, ostetrico, economista)	
	Specialità (es. neurochirurgo, oncologo)	
	Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital)	✓
	Area geografica (es. Seattle, WA)	✓
	Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	✓
5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET <i>Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome.</i>	Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze)	
	Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group).	
	Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini	
	Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	
6. UTILIZZATORI TARGET <i>Riportare gli utilizzatori target della linea guida</i>	Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker)	✓

	Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, etc.)	✓
--	--	---

Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO		
Item e descrizione	Criteri di reporting	
7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA <i>Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.</i>	Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL)	✓
	Range temporale (es. dal 1° gennaio 2004 al 31 marzo 2016)	✓
	Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, <i>subheadings</i> , etc.)	✓
	Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	✓
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE <i>Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il razionale, se opportuno.</i>	Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)	✓
	Disegno di studio	✓
	Interventi (o esposizioni)	✓
	Confronti (se rilevante)	✓
	Outcome	✓
	Lingua di pubblicazione (se rilevante)	
	Contesto assistenziale (se rilevante)	✓
9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE	Disegno degli studi inclusi	✓

<p><i>Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti gli studi. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.</i></p>	Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati	
	Rilevanza degli outcome primari e secondari	
	Consistenza dei risultati tra i diversi studi	√
	Direzione dei risultati tra i diversi studi	
	Entità dei benefici rispetto ai rischi	
	Applicabilità al contesto assistenziale reale	√
<p>10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.</i></p>	Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. step del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, etc.)	√
	Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, etc.)	√
	Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, etc.)	√
<p>11. BENEFICI E RISCHI <i>Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.</i></p>	Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto	√
	Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto	√
	Bilancio (<i>trade off</i>) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni	√

	Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	✓
12. LEGAME ESPlicito TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere il legame esplicito tra evidenze</i>	Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni	✓
	Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche)	✓
	Legame esplicito tra le raccomandazioni e la tabella delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida	✓
13. REVISIONE ESTERNA <i>Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.</i>	Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, etc.)	✓
	Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte) Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, etc.)	
	Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali)	

	Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)	✓
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO <i>Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.</i>	Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata	
	Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida	
	Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida	

Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA		
Item e descrizione	Criteri di reporting	
15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE <i>Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.</i>	Raccomandazione	✓
	Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, etc.)	✓
	Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, etc.)	✓
	Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata)	✓
	Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	
16. OPZIONI DI GESTIONE <i>Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.</i>	Descrizione delle varie opzioni	✓
	Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	✓
17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI <i>Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.</i>	Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come <i>flow chart</i> o algoritmi	✓
	Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	✓

Dimensione 5: APPLICABILITÀ		
Item e descrizione	Criteria di reporting	
18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE <i>Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.</i>	Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati	
	Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali <i>stakeholders</i> , sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione)	✓
	Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili)	
	Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni	
19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE <i>Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.</i>	Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sommario dei documenti della linea guida ○ Link a checklist e algoritmi ○ Link a manuali <i>how-to</i> ○ Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18) 	

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) ○ Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida 	
20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE <i>Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.</i>	Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, etc.)	√
	Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, etc.)	
	Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure)	√
	Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni	√
21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO <i>Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.</i>	Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni	√
	Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche	
	Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori	
	Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori	

Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE

Item e descrizione	Criteri di reporting	
<p>22. ENTE FINANZIATORE <i>Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.</i></p>	<p>Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento</p>	<p>✓</p>
	<p>Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione</p>	
<p>23. CONFLITTI DI INTERESSE <i>Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.</i></p>	<p>Tipologie di conflitti di interessi considerate</p>	<p>✓</p>
	<p>Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse</p>	
	<p>Descrizione dei conflitti di interesse</p>	<p>✓</p>
	<p>Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni</p>	

Riferimenti bibliografici

- Achcroft J, Shephard C, Elnoursi A, et al. Cost-effectiveness of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) ineligible for autologous stem cell transplantation (ASCT) compared with the current standards of care in EU5. *Blood* 2018; 132 suppl 1
- Al Hadid S, Miller-Chism CN, Kamble R, et al. Safety analysis of five randomized controlled studies of daratumumab in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.cml.2020>
- Arsar MM, Lad DP, Prinja S, Bansal D. A systematic review of economic evaluations of treatment regimens in multiple myeloma. *Expert Rev Pharmacoecon Out Res* 2020
- Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 2019;394:2096-2107.
- Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1311-1320.
- Babela R, Rafayova M, Hurna J. Direct costs associated with multiple myeloma model patient in 2017 from single EU jurisdiction. *Value in Health* 2018;21; suppl 1: S27-28
- Babela R, Rafayova M, Hurna J. What are the real indirect costs associated with multiple myeloma: model patient analysis from Slovak Republic. *Value in Health* 2018;21; suppl 1: S25-
- Barth P, Giri S, Reagan JL, et al. Comparative effectiveness of lenalidomide, bortezomib, and their combinations as first-line treatment of older patients with myeloma. *Blood* 2019;134 suppl 1.
- Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, et al. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis. *Haematologica* 2019;104:1026 doi:10.3324/haematol.2018.206912
- Busco S, Buzzoni C, Mallone S, et al. Italian cancer figures – Report 2015: the burden of rare cancers in Italy. *Epidemiologia e prevenzione* 2016;1 suppl 2 (1-120).
- Carey N, McCullagh L, Barry M, et al. the EUNETHA transferability tool: application to novel treatments for relapsed refractory multiple myeloma in the Irish healthcare setting. *Value in health* 2018;21; suppl 3 (S402-403)
- Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib–melphalan–prednisone, with or without bortezomib–lenalidomide–dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (emn02/ho95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol* 2020; 7: e456–68
- Cella D, McKendrick J, Davis H, et al. Quality of life outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone or lenalidomide/dexamethasone: final analysis of the phase 3 ELOQUENT-2 study. *Blood* 2019;134: supplement 1.
- Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK, et al: Impact of duration of induction therapy on survival in newly diagnosed multiple myeloma patients undergoing upfront autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol* 182:71-77, 2018
- Chng WJ, Dispenzieri A, Chim C-S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:269–277.

- Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomized, open label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2016; 3:e-340-351.
- Cope S, Toor K, Popoff E, et al. Critical appraisal of published indirect comparisons and network meta-analyses of competing interventions for multiple myeloma. *Value in Health* 2020;23:441-50
- Corrao G, Montefusco V, De Solda F, et al. RWD study for epidemiology and characteristics of patients with multiple myeloma in Italy. *Blood* 2016;128;22
- Costa LJ, Iacobelli S, Pasquini MC, et al. Long-term survival of 1338 MM patients treated with tandem autologous vs autologous-allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2020;55:1810-1816.
- De Portu S, Fanin R, Patriarca F, et al. The burden of multiple myeloma: assessment on occurrence, outcomes and cost using a retrospective longitudinal study based on administrative claims database. *Ital J Public Health* 2011;8:325
- Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, et al. Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agent induction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:343-50.
- Dimopoulos M, Quach H, Mateos M-V, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR). Results from a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 2020;396:186-197
- Dimopoulos MA, Cavo M, Mateos V, et al. A matching-adjusted indirect treatment comparison (MAIC) of daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisone (D-VMP) versus lenalidomide-dexamethasone continuous (Rd continuous), lenalidomide-dexamethasone 18 months (Rd 18), and melphalan-prednisone-thalidomide (MPT). *Leuk Lymphoma* 2020
- Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2019;393:253-64.
- Dimopoulos MA; Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: efficacy after additional follow-up of the ELOQUENT-3 study. *Clin Lymph Myeloma and Leukemia* 2019;19(10 supplement): e164
- Dimopoulos MA; Lonial S, White D, et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer Journal* 2020;9: article number 91.
- Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): outcomes by prior treatment at relapse. *Leukemia* 2020. doi 10.1038/s41375-020-01021-3
- Durie BGM, Hoering A, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017
- Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *NEJM* 2019; 380: 2104-2115
- Facon T, Niesvizky R, Weisel K. Carfilzomib (K) in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): frailty subgroup analysis from phase 3 ASPIRE and ENDEAVOUR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019; 19 suppl 1 (S320-)
- Facon T, San-Miguel J, Usmani SZ, et al. A network meta-analysis (NMA) to evaluate comparative effectiveness of frontline treatments for patients (PTS) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) who are transplant ineligible (TIE). *Blood* 2019; 134 suppl 1
- Fu S, Wu C-H, Wang M, et al. Cost-effectiveness of transplant, conventional chemotherapy, and novel agents in multiple myeloma: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2019;37:1421-1449
- Gagelman N, Eikema D, Koster L, et al. tandem autologous stem cell transplantation improves outcome in newly diagnosed multiple myeloma with extramedullary disease and high-risk

- cytogenetics: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:2134-42.
- Gagelmann N, Ayuk F, Atanackovic D, et al. B cell maturation antigen-specific chimeric antigen receptor T cells for relapsed or refractory multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia* 2020;34:2317-32.
 - Gay F, Jackson G, Rosinol L, et al. Maintenance treatment and survival in patients with myeloma: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:1389-97.
 - Gil Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Fenix-Caballero S, Alegre-Del Rey EJ. Network meta-analysis of first-line treatment in transplant ineligible multiple myeloma patients. *Eur J Haematol* 2020
 - Giralt S, Costa J, Maloney D, et al. Tandem autologous-autologous versus autologous-allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with multiple myeloma: long-term follow-up results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 0102 Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:798-804.
 - Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on salvage hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:P2039-51.
 - Giri S, Barth P, Costa LJ, et al. Second primary malignancy among patients with plasma cell myeloma receiving first-line lenalidomide-based therapy: a population-based analysis. *Blood* 2019;134 suppl 1.
 - Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia* 2018;32:383-90.
 - Goldstein K, Quach H, Forbes A, et al. DREAMM-6: safety and tolerability of belantamab mafodotin in combination with bortezomib/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *HemaSphere* 2020 4 supplement1: 475-
 - Gries K, Facon T, Plesner T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (D-Rd) delivers a reduction and delay in worsening of pain symptoms for patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for transplant. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2019 supplement 10: e225-6.
 - Gries K, Fastenau J, Chen Y, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for stem cell transplantation: Results from the ALCYONE trial. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15 Supplement 1
 - Hari P, Lin HM, Zhu Y, et al. healthcare resource utilization with ixazomib or placebo plus lenalidomide-dexamethasone in the randomized, double-blind, phase 3 TOURMALINE-MM1 study in relapsed/refractory multiple myeloma. *J Med Econ* 2018;21:793-8.
 - Hari P, Pasquini MC, Stadmauer EA, et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoSCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol* 2020: abstract 8506
 - Hewitt C, et al. ICERs are not all the same. How cost-effectiveness estimates differ between the UK and US. *Value in Health* 2018;21 suppl 1: S30-
 - Houghton K, Dimopoulos MA, Lin P, et al. Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone: ICARIA-MM study. *Blood* 2019;134: supplement 1
 - Htut TW, Thein KZ, Win MA, et al. Efficacy of daratumumab combination regimen in patients with multiple myeloma: a combined analysis of size phase III randomised controlled trials. *Br J Haematol* 2020;189; suppl 1 (127-)
 - Htut TW, Thein KZ, Win MA, et al. Risk of pneumonia and tolerability in patients with multiple myeloma treated with daratumumab: a systematic review and combined meta-analysis of six phase III randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2020;189; suppl 1 (118-)
 - Huang J, Phillips S, Byrne M, et al. Lenalidomide vs bortezomib maintenance choice post-autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:701-7.

- Jackson G, Dutton R, Dhanasiri S. Cost comparison of treatment strategies following initiation with RD versus VMP plus Daratumumab in newly diagnosed patients ineligible for ASCT. *HemaSphere* 2018;2:PS1429
- Jackson G, Galinsky J, Alderson DEC, et al. Productivity losses in patients with newly diagnosed multiple myeloma following stem cell transplantation and the impact of maintenance therapy. *Eur J Haematol.* 2019;103(4):393-401.
- Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide before and after ASCT for transplant-eligible patients of all ages in the randomized, phase III, Myeloma XI trial. *Haematologica* 2020 10.3324/haematol.2020.247130
- Kim J-C, Lim JH, Lee MH, et al. Systematic literature review and network meta-analysis of induction treatment for newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma patients. *Haematologica* 2017;102 supplement 2 (115-).
- Knop S, Engelhardt M, Liebisch P, et al. Allogeneic transplantation in multiple myeloma: long-term follow-up and cytogenetic subgroup analysis. *Leukemia* 2019;33:2710-9.
- Kumar L, Chellapuram SK, Sahoo R, Gupta R. VERd versus VCd as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma: a phase III randomized study. *Leukemia (?)* 2019; 19 810 suppl): e361-
- Kumar SK, Dispenzieri A, Fraser R, et al. Early relapse after autologous hematopoietic cell transplantation remains a poor prognostic factor in multiple myeloma but outcomes have improved over time. *Leukemia* 2018;32:986-95.
- Langseth OO, Myklebust TA, Johannessen TB, et al. Incidence and survival of multiple myeloma: a population-based study of 10 524 patients diagnosed 1982-2017. *Br J Haematol* 2020:418-425
- Leleu X, Masszi T, Bahlis NJ, et al patient-related health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Am J Hematol* 2018;93:985-93.
- Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on premature cancer mortality in Switzerland 1995-2012. *Eur J Health Econ* 2016;17:833-854.
- Mai EK, Baertch M-A, Hielscher T, et al. Comparison of bortezomib versus lenalidomide maintenance therapy in newly-diagnosed, transplant-eligible multiple myeloma: Results from the phase III GMMG-HD4 and-MM5 trials. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2019, 19(10):e43.
- Mancuso K, Tacchetti P, Pantani L. et al. Maintenance therapy with bortezomib and dexamethasone after autotransplantation for high-risk multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:1865-67.
- Mateos M, Cavo M, Blade J. et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2020;395:132-141.
- Mateos M-V, Sonneveld P, Hungria V, et al. Daratumumab, Bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma : three year follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;20:509-18.
- Mateos MV, Berdeja JG, Dimopoulos MA, et al. Efficacy and safety of carfilzomib and dexamethasone in lenalidomide exposed and refractory multiple myeloma patients: combined analysis of carfilzomib trial. *Blood* 2018: abstract 653
- Mehta J, Harrison O, Barwood C, et al. PCN135 – utility values in patients with RR multiple myeloma – a systematic literature review. *Value in health* 2020, 23 supplement 1(S47-)
- Moreau P, Attal M, Facon T, et al. A matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTd) versus bortezomib-dexamethasone (Vd) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) who are transplant eligible (TE). *Leukemia (?)* 2010;10(10 supplement): e200-e201
- Moreau P, Attal M, Facon T, et al. A matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of daratumumab-bortezomib-thalidomide-dexamethasone (D-VTd) versus bortezomib-lenalidomide-

- deamethasone (VRd) in patients (Pts) with newly diagnosed multiple myeloma NDMM) who are transplant eligible. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19 (10 suppl):e199-e2000
- Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J med* 2016;374:1621-1634.
 - Moreu P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 2019 394:10192 (29-38)
 - Moreau P, Joshua D, Palumbo A, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 2017;31:115-122.
 - Madduri D, Berdeja JG, Usmani SZ, et al. CARTITUDE-1: phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2020. Abstract 177.
 - Narsipur N, Bulla S, Yoo C, et al. Cost-effectiveness of Daratumumab added to lenalidomide and dexamethasone for transplant ineligible multiple myeloma. *Value in Health* 2020;23 suppl 1 (S35-) PCN69
 - Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, et al. Carfilzomib-dexamethasone versus bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated overall survival, safety and subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19:522-30.
 - Paiva B, Puig N, Cedena M-T et al. Measurable residual disease by next-generation flow cytometry in multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:8 (784-792).
 - Palumbo A, Offidani M, Pegourie B, et al. Elotuzumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2015;126: suppl 1: 510.
 - Panjabi S, Lambrelli D, Gonzalez-McQuire S, et al. Description of patient characteristics, treatment patterns and resource use for patients with multiple myeloma treated in three local health units (Lhs) in Italy. *Haematologica* 2016;101 suppl 1 (549-)
 - Parrondo RD, Reljic T, Iqbal M, et al. Efficacy of proteasome inhibitor-based maintenance post-autologous hematopoietic cell transplant in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;3(suppl): S244-5.
 - Patriarca F, Bruno B, Einsele H, et al. Long-term follow-up of a donor versus no-donor comparison in patients with multiple myeloma in first relapse after failing autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:406-9.
 - Penalzoza-Ramos MC, Pisini M, Thilakarathne P, et al. Impact of depth of response and minimal residual disease on health-related quality of life of transplant-ineligible patients with newly-diagnosed multiple myeloma. *HemaSphere* 2020 4 Supplement 1 (793-)
 - Perrot A, Facon T, Plesner T, et al. Faster and sustained improvement in health-related quality of life (HRQoL) for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients ineligible for transplant treated with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (D-Rd) versus Rd alone: MAIA. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37 Supplement 15
 - Perry S, McCulloch S. Cost-effectiveness of novel agents in the treatment of multiple myeloma: a systematic review. *Blood* 2019;134 suppl 1
 - Petrucci MT, Calabrese E, Levi A, et al. Cost of illness in patients with multiple myeloma in Italy: the CoMiM study. *Tumori* 2013;99:e193-e202.
 - Piechotta V, Jakob T, Langer P, et al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant ineligible multiple myeloma. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews 2019, Issue 11. Art. No.: CD013487. DOI: 10.1002/14651858.CD013487.

- Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, et al. Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma*, 61:3, 668-679, DOI:10.1080/10428194.2019.1683736
- Richards H, Chavda S, Wilson W, et al. Real world experience of salvage 2nd autograft for relapsed myeloma: time to progression after 1st autograft and consolidation/maintenance improve progression free survival. *HemaSphere* 2020;4(suppl 1): 465-
- Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116(5):679-686.
- Richardson PG; Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomized open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncol* 2019;20:781-794.
- Rosinol L, Hebraud B, Oriol A, et al. Integrated analysis of bortezomib-lenalidomide-dexamethasone vs bortezomib-thalidomide- dexamethasone in transplant-eligible newly diagnosed myeloma. *Clin Lymphoma, Myeloma, and Leukemia* 2019;10 (suppl): e1-e2
- Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al: Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: A PETHEMA/GEM trial. *Leukemia* 31:1922-1927, 2017
- Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol*. 2014;32(25): 2712-2717.
- Roussel M, Moreau P, Attal M, et al. Improvement in healthrelated quality of life for newly diagnosed multiple myeloma transplant-eligible patients treated with daratumumab, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone: CASSIOPEIA study [abstract no. PS1377 and poster]. *HemaSphere*. 2019;3(Suppl 1):630.
- Salazar AS, Recinos LM, Mian HS, et al. Geriatric assessment and frailty scores predict mortality in myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2019
- Scheepers ERM, Vondeling AM, Thielen N, et al. geriatric assessment in older patients with a hematologic malignancy: a systematic review. *Haematologica* 2020;105:1484-1493.
- Scotti L, Montefusco V, Lanati EP, et al. Epidemiologia del mieloma multiplo e caratteristiche cliniche dei pazienti. *Giornale Italiano di Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione* 2018; 10 (2): 23-30
- Sebag M, Stakiw J, Stephens TJ, et al. Lenalidomide plus bortezomib and dexamethasone in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma: results from a Canadian cost-effectiveness analysis. *Blood* 2019; 134 suppl 1
- Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, et al. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 2019;143: 102–116
- Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2018;36:728-34.
- Silva LM, Choraó P, Maia T, et al. Salvage treatment with second autologous hematopoietic stem cell transplant in the multiple myeloma relapse/refractory setting. *HemaSphere* 2020;4 (suppl 1):948-9.
- Sivaraj D, Green MM, Li Z, et al. Outcomes of maintenance therapy with bortezomib after autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow transplant* 2017;23:262-8.
- Sonneveld P, Dejoie T, Zweegman S, et al. A matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTd) and daratumumab plus VTd (D-VTD) versus

bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCd) in patients (Pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) who are transplant eligible (TE). *Leukemia* 2019; 19 (10 suppl): e201-202

- Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al: Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2946-2955.
- Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* 2018;103:2079-87.
- Dimopoulos M, Terpos E, Boccadoro M, et al. Apollo: phase 3 randomized study of subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone (8D-Pd) versus pomalidomide and dexamethasone (Pd) alone in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 2020 (ASH meeting): abstract 412.
- Sparano F, Cavo M, Niscola P, et al. Patient-reported outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review. *Support Care Cancer* 2018;26:2075-90.
- Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. *J Clin Oncol* 2019;37:589-97.
- Stewart AK, Dimopoulos MA, Masszi T, et al. Health-related quality-of-life results from the open-label, randomized, phase III ASPIRE trial evaluating carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2016;34:3921-30.
- Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsing multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372:142-152.
- Suvannasankha A, Prawitz T, Kapetanakis V, et al Matchin-adjusted indirect comparisons (MAIC) of safety between single-agent belantamab mafodotin versus selinexor plus dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Ann Oncol* 2020;31 suppl 4 (S654-).
- Trudel S, Cohen AD, Richardson PG, et al. Safety and tolerability of single-agent belantamab mafodotin in heavily pre-treated patients with relapsed/refractory multiple myeloma: pooled data from DREAMM-1 and DREAMM-2. *HemaSphere* 2020 4 supplement 1: 429.
- Turgut M, Moreau P, Dimopoulos M, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone vs. carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (IKEMA): interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study. *Hematol transf Cell ther* 2020;42 suppl 1: 51-52
- Usmani SZ, Cavenagh JD, Belch AR, et al. Cost-effectiveness of lenalidomide plus dexamethasone vs bortezomib plus melphalan and prednisone in transplant-ineligible US patients with newly-diagnosed multiple myeloma. *J Med Econ.* 2016;19:243-58
- Uyl-de-Groot C, Ramsden R, Lee D, et al. Lenalidomide as maintenance treatment for patients with multiple myeloma after autologous stem cell transplantation: a pharmacoeconomic assessment. *Eur J Hematol* 2020.
- Uyl-de-groot CA, Ramsden R, Lee D, et al. Lenalidomide as maintenance treatment for patients with multiple myeloma after autologous stem cell transplantation: a pharmacoeconomic assessment. *Eur J Haematol* 2020;105:635-45.
- Wagner I, Durie BG, Jagannath S, et al. Health-related quality of life assessments predict relapse or death in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). Results from the Connect (R) MM registry. *Value in Health* 2018; 21 suppl 1: S6-
- Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, et al. health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2020;61:1850-59.

- Weisel K, Strauss J, Moreau P, et al. DREAMM-3. Phase III, open-label, randomized study of single-belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone (Pom/dex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *HemaSphere* 2020;4 suppl 1: 925
- Xu W, Li DF, Sun Y, et al. Daratumumab added to standard of care in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis. *Eur J Haematol.* 2019;103:542–551.
- Yin X, Tang L, Fan F, et al. Allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis from 2007 to 2017. *Cancer Cell Int* 2018;18:62.

Le meta-analisi identificate nella umbrella review:

1. Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, et al. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis. *Haematologica* 2019;104:1026 doi:10.3324/haematol.2018.206912
2. Piechotta V, Jakob T, Langer P, et al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant ineligible multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD013487. DOI: 10.1002/14651858.CD013487.
3. Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, et al. Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma*, 61:3, 668-679, DOI:10.1080/10428194.2019.1683736
4. Xu W, Li DF, Sun Y, et al. Daratumumab added to standard of care in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis. *Eur J Haematol.* 2019;103:542–551.
5. Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, et al. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 2019;139: 102–116
6. Gil Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Fenix-Caballero S, Alegre-Del Rey EJ. Network meta-analysis of first-line treatment in transplant ineligible multiple myeloma patients. *Eur J Haematol* 2020
7. Giri S, Aryal MR, Yu H, et al. Efficacy and safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol* 2020
8. Cao Y, Wan N, Liang Z, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for stem-cell transplantation: systematic review and network meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(8): e478-e488
9. Manier S, Robinson S, Owen M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma patients: meta-analysis of efficacy in pivotal randomized controlled trials. *Clin Lymphoma Myeloma and Leuk* 2019;19:10 suppl (e9-e10)
10. Facon T, San-Miguel J, Usmani SZ, et al. A network meta-analysis (NMA) to evaluate comparative effectiveness of frontline treatments for patients (PTS) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) who are transplant ineligible (TIE). *Blood* 2019; 134 suppl 1
11. Forsythe A, Kim E, Parikh K, et al. Comparative Effectiveness of Induction Treatment Regimens in NDMM: Results of an SLR to Inform Clinical Decision-Making in the US. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2019 19:10 Supplement (e204-)
12. San-Miguel JF, facon T, Dimopoulos MA, et al. Treatment regimens for patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for stem cell transplantation: A systematic literature review and network meta-analysis . *Blood* 2018 132 Suppl. 1
13. Li J-L, Fan G-Y, Liu Y-J, et al. Long-term efficacy of maintenance therapy for multiple myeloma: A quantitative synthesis of 22 randomized controlled trials. *Frontiers in Pharmacology* 2018 9:APR Article Number 430

Schedule

DaraVTD			
Farmaco	Dose	Timing	Via
Daratumumab	16 mg/Kg	1,8,15,22	ev
Cicli 1-2			
Cicli 3-4			
Bortezomib	1.3 mg/mq	1,4,8,11	sc
Talidomide	100 mg	quotidiano	os
Desametasone	40 mg	1,2,8,9,15,16,22,23	os/ev
Cicli 1-2			
Desametasone	40 mg	1,2	os/ev
Cicli 3-4	20 mg	8,9,15,16	

CASSIOPEIA (Moreau 2019)

DaraRd			
Farmaco	Dose	Timing	Via
Daratumumab	16 mg/Kg	1,8,15,22	ev
Cicli 1-2			
Cicli 3-6			
Cicli > 6			
Lenalidomide	25 mg	1-21	os
Desametasone	40 mg	1,8,15,22	os

MAIA (Facon 2019)

PomaVd			
Farmaco	Dose	Timing	Via
Bortezomib	1.3 mg/m ²	1,4,8,11	sc
Cicli 1-8			
Cicli >8		1,8	
Pomalidomide	4 mg	1-14	os
Desametasone	20 mg	1,4,8,11	os
Cicli 1-8			
Cicli >8		1,8	

OPTIMISMM (Richardson 2019)

IsatuximabPomDex			
Farmaco	Dose	Timing	Altro
Daratumumab	16 mg/Kg	1,8,15,22	ev
Ciclo 1			
Cicli >1		1,15	
Pomalidomide	4 mg	1-21	os
Desametasone	40 mg	1,8,15,22	os/ev

ICARIA-MM (Attal 2020)

VRD			
Farmaco	Dose	Timing	Via
Bortezomib	1.3 mg/mq	1,4,8,11	ev
Cicli 1-8			
Lenalidomide	25 mg	1-14	os
Cicli 1-8			
Mantenimento		1-21	
Desametasone	20 mg	1,2,4,5,8,9,11,12	os
Cicli 1-8			
Mantenimento	40 mg	1,8,15,22	

SWOG0777 (Durie 2017)

Criteri di RISPOSTA*

sCR	CR (come definito sotto) & FLC ratio normale & assenza di cellule clonali nel midollo osseo all'immunohistochimica o all'immunofluorescenza
RISPOSTA COMPLETA (CR)	Negatività dell'immunofissazione serica e urinaria & scomparsa di plasmocitomi dei tessuti molli & meno del 5% di plasmacellule midollari
VGPR	Scomparsa della componente proteina monoclonale nel siero e/o nelle urine all'elettroforesi ma persistenza all'immunofissazione. Oppure, la riduzione del 90% della proteina monoclonale serica con la riduzione nelle urine a <100 mg/24 ore.
RISPOSTA PARZIALE	Riduzione del 50% della proteina monoclonale e riduzione della stessa nelle urine di almeno il 90% o a meno di 200 mg/24 ore Nel caso in cui non sia misurabile la proteina monoclonale, va rilevata una riduzione del 50% della differenza tra le FLC o una riduzione delle plasma cellule midollari superiore al 50% (se al basale erano > 30%) Se presenti al basale, va ottenuta anche una riduzione del 50% delle dimensioni dei plasmocitomi dei tessuti molli.
MALATTIA STABILE (SD)	Non raggiunti i criteri per CR, VGPR, PR, PD
PROGRESSIONE (PD)	Aumento del 25% rispetto al livello minimo rilevato di: componente monoclonale serica (aumento assoluto di almeno 5g/l) componente monoclonale urinaria (aumento assoluto di almeno 200 mg/24 ore) aumento della differenza tra le FLC di almeno 10 mg/dl (se non misurabile la componente monoclonale né nel siero né nelle urine) oppure: Aumento delle plasmacellule midollari a > 10% Sviluppo di nuove lesioni ossee o plasmocitomi dei tessuti molli o aumento delle dimensioni di lesioni ossee o di plasmocitomi dei tessuti molli esistenti Sviluppo di ipercalcemia (> 11.5 mg/dl) attribuibile unciamente alla neoplasia plasmacellulare
RECIDIVA	Indicatori diretti di aumento della malattia [^] e/o Comparsa di CRAB (nuove lesioni ossee, ipercalcemia) o aumento delle dimensioni delle lesioni ossee o dei tessuti molli (>50% & > 1 cm) e/o Riduzione dell'emoglobina di 2 g/dl e/o Aumento della creatinina superiore a 2 mg/dl
RECIDIVA dopo CR	Ricomparsa della proteina monoclonale e/o Aumento delle plasmacelule midollari a >= 5% e/o Comparsa di altri segni di progressione (ipercalcemia, plasmocitomi, lesioni litiche)

[^] verifica degli indicatori almeno 2 volte * adattata dalla Tabella 6 delle linee-guida ASCO

Stringhe di ricerca – Quesiti n. 1-5 (RCT)

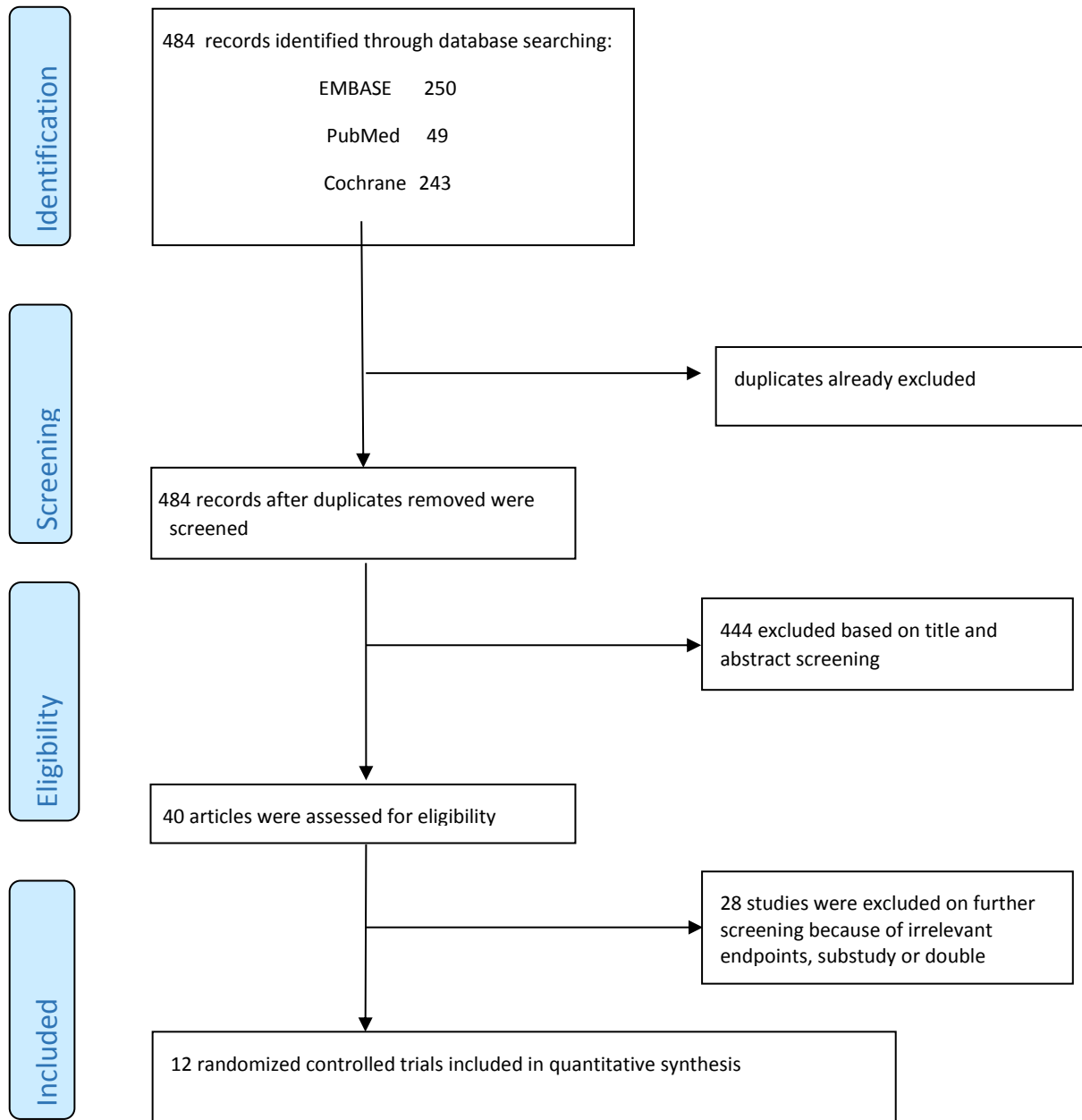
EMBASE	Query	N
#1	'Multiple myeloma': kw	12,677
#2	#1 AND ('daratumumab'/dd OR 'immunomodulating agent'/dd OR 'lenalidomide'/dd OR 'monoclonal antibody'/dd)	2,595
#3	#2 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND 'article'/it AND (2018:py OR 2019:py OR 2020:py)	170
#4	"multiple myeloma" AND ("phase 3 clinical trial":ti OR "randomized":ti) AND 'article'/it AND (2018:py OR 2019:py OR 2020:py)	108
#5	#3 OR #4	250

Pubmed	Query	N
#1	("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields])) OR "multiple myeloma"[All Fields]	52,379
#2	#1 AND ("daratumumab"[All Fields] OR "immunomodulating drugs"[All Fields] OR "monoclonal antibody"[All Fields] OR "lenalidomide"[All Fields])	3844
#3	#2 AND Filters: from 2018 - 2020	957
#4	#3 AND Filters: Full text	946
#5	#4 AND Filters: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Humans	110
#6	#4 AND Filters: Clinical Trial, Phase III, Randomized Controlled Trial, Humans	49

Cochrane	Query	N
#1	(multiple myeloma):ti,ab,kw (Word variations have been searched) with Publication Year from 2018 to 2020, with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and May 2020, in Trials	670
#2	(Daratumumab):ti,ab,kw OR (immunomodulating agent):ti,ab,kw OR ("monoclonal antibody"):ti,ab,kw OR ("lenalidomide"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) with Publication Year from 2018 to 2020, with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and May 2020, in Trials	2531
#3	#1 AND #2	348
#4	("randomized controlled trial"):ti,ab,kw OR ("randomized clinical trial"):ti,ab,kw OR ("randomized controlled clinical trial"):ti,ab,kw OR ("controlled clinical trial"):ti,ab,kw OR ("phase 3 studies"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) with Publication Year from 2018 to 2020, with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and May 2020, in Trials	132607

#5	#3 AND #4 with Publication Year from 2018 to 2020, with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and May 2020, in Trials (Word variations have been searched)	243
----	---	-----

PRISMA diagram



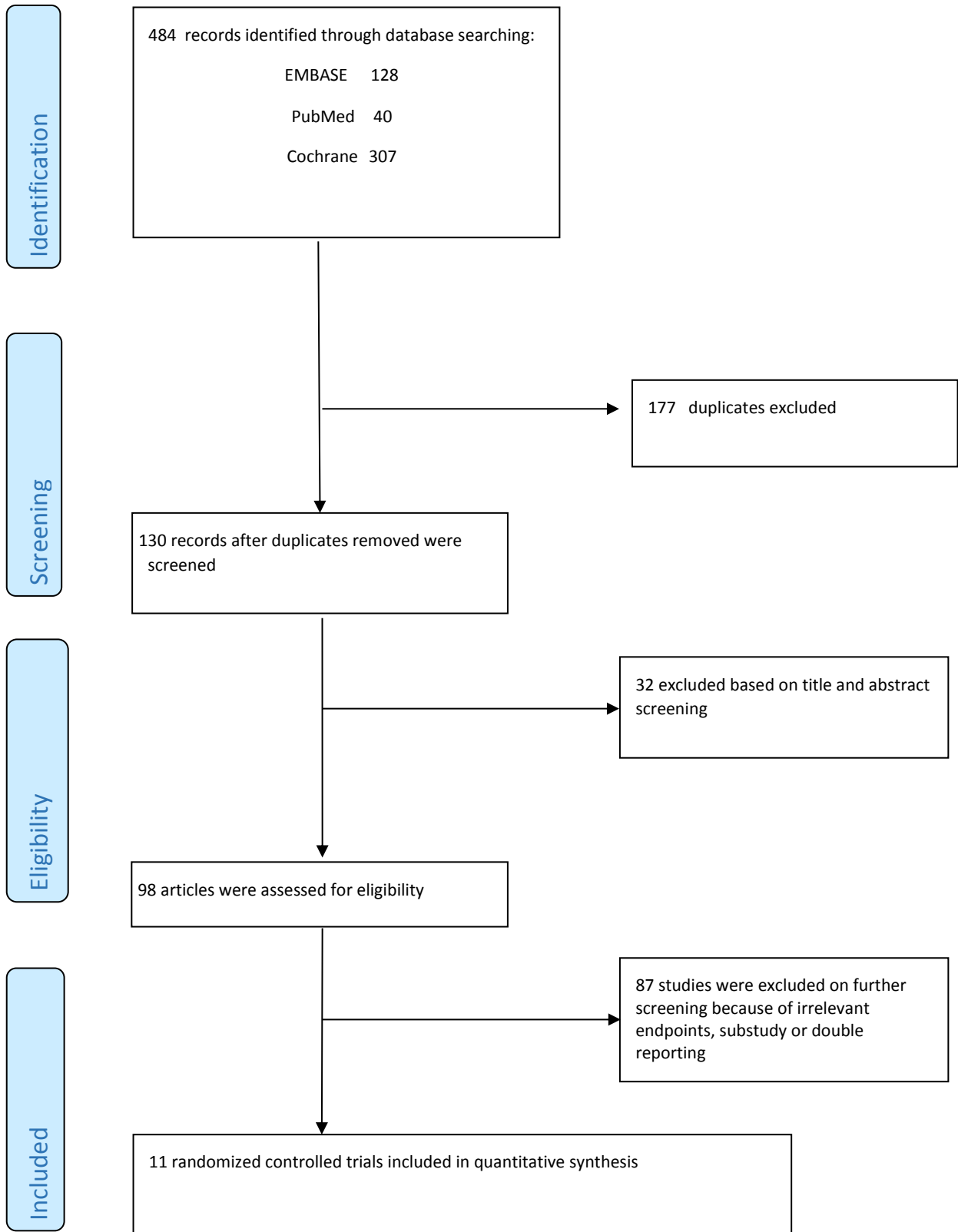
Stringhe di ricerca – Quesito n. 6 (RCT)

EMBASE	Query	N
#1	'Multiple myeloma': kw	12,677
#2	#1 AND ('relapsed'/dd OR 'refractory'/dd)	1,878
#3	#2 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	725
#4	#3 AND 'article'/it AND (2018:py OR 2019:py OR 2020:py)	128

Pubmed	Query	N
#1	("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields])) OR "multiple myeloma"[All Fields]	52,379
#2	#1 AND ("relapsed"[All Fields] OR "refractory"[All Fields])	4,461
#3	#2 AND Filters: Full text	3,954
#4	#3 AND Filters: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Humans	177
#5	#24AND Filters: from 2018 - 2020	40

Cochrane	Query	N
#1	(multiple myeloma):ti,ab,kw (Word variations have been searched) with Publication Year from 2018 to 2020, with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and May 2020, in Trials	821
#2	(relapsed):ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR (refractory):ti,ab,kw (Word variations have been searched) with Publication Year from 2018 to 2020, with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and May 2020, in Trials	9,699
#3	#1 AND #2	307

Prisma diagram



Conflitti di Interesse

		Benedetto Bruno	Pellegrino Musto	Petrucci Maria Teresa	Zambello Renato	Offidani Massimo	Zamagni Elena	Bringhen Sara
1a	Impiego	no	no	no		no	no	no
1b	Consulenza	no	si	si	si	no	no	si
2a	Sovvenzioni alla ricerca	no	no	no	no		no	no
2b	Borse di studio, grant, fellowships	no	no	no	no		no	si
2c	Supporto per conferenze/attività di formazione	no	no	si	no	si	si	si
3a	Linee guida	no	no	no	no	no	no	no
3b	Altri progetti	no	si	no	no	no	no	no
4	Investimenti > 8000 euro	no	no	no	no	no	no	no
5a	Brevetti, marchi registrati, copyright	no	no	no	no	no	no	no
5b	Know how e/o diritti d'autore	no	no	no	no	no	no	no
6a	Parere d'esperto per processo normativo	no	no	no	no	no	no	no
6b	Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no	no	no	no	no	no
7a	Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no	no	no	no	no	no
7b	Contributo monetario/benefit di altri enti	no	no	no	no	no	si	no
7c	Pagamenti/onorari per parlare di LG	no	no	no	no	no	si	no
7d	Altre circostanze che influenzano indipendenza	no	no	no	no	no	no	no

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Ne lo sviluppo dell'attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che lo studio con 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 dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività della stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisca o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e del compito assegnati da SIE.

Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico contenente anche la policy sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche ipotesi rilevanti del familiare, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividono interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la 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 o pubblicazioni di cui si sia stato autore o dichiarazioni pubbliche. La disclosure deve riportare tutte le attività, attive o pianificate, commerciali e non commerciali, economiche, ritardate, pertinenti al potenziale ambito (scope) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale Metodologico pubblicati sul sito <http://www.sematologia.it/>.

La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi comprese quelle delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteria@siecongressi.it. Una risposta affermativa a una domanda del modulo determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

- (i) I soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione.
- (ii) I soggetti che detengono o hanno detenuto titoli azionari, obbligazioni, stock options, o titoli o cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 2° grado) detengono e hanno detenuto azioni di Aziende farmaceutiche o in enti ed in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.
- (iii) I soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni, o joint venture, partecipazioni o CDA di Aziende farmaceutiche o in enti ed in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.

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

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'adozione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse; (ii) esclusione parziale dei lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro online) all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale; (iii) esclusione totale (esclusione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).

La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'esclusione del gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscrittore Maria Teresa Petrucci

Nato/a a Portoferraro (FR) il 13.03.1958 C.F. PTRMTR58C53U838C

Residente in via Pavia 4 CAP 00161 Città Roma

Professione: Dirigente Medico

E-mail petrucci@pcc.unroma1.it; Cellulare 338 9888427

Società/Associazione/Istituto/ente di appartenenza Azienda Policlinica Umberto I, Roma

Inquadramento professionale: Dipendente ente privato Dipendente ente pubblico Libero Professionista | altro (specificare)

Rapporto con SIE:

socio

non socio

Ruolo nelle LG SIE:

componente Comitato Strategico (CS)

componente Comitato Metodologico/Componente *Working Group* (MWG)

componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

componente Comitato Scientifico (CS)

componente Comitato Istema (CI)

- Stakeholder (es. associazioni presenti)
 - componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)
- Titolo/Argomento della LINEA GUIDA **Mieloma Multiplo**

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIF. Se la risposta è "Sì" è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Se si indica che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (inclusi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado):

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

- 1a Impiego s. no
 1b Consulenza sì no

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, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

- 2a Sovvenzioni sì no
 2b Borse di Studio, grant, fellow-ship, o altre forme di finanziamento monetario o non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, etc) sì no
 2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. sì no

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

- 3a Linea Guida settore Ematologia sì no
 3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche sì no

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha avuto degli investimenti del valore totale di più di Euro 8.000 (10.000 USD) in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

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

- 4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli sì no
 4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazioni e Consigli di Amministrazione etc sì no

5. 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?

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso) si no

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si no

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LCI, per conto di un ente/organizzazione/azienda farmaceutica si no

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita e non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LCI di cui sopra si no

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di 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 suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si no

7b Escludendo SIF, vi sono persone e altri enti/organizzazioni/aziende che hanno contribuito in termini monetari e altri benefits? si no

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LCI di cui sopra? si no

7d 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

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a E' mai stato "principal investigator" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si no

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1) a (7) è "sì" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto verrà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse (specificare il titolo di domanda e la categoria (es. 1° impiego dirigente, Medico/Infermiere ASI, ecc.))	Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse (riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestati l'attività relativa all'interesse)	Soggetto cui si riferisce l'interesse (specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me, medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipendente, unità amministrativa)	Importo del pagamento o valore monetario (si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non è chiarito, sarà considerato significativo)	Periodo di riferimento dell'interesse (Indicare "Annuale", "Non annuale" indicare l'anno o il mese (se trimestrale) di restituzione)
Honoraria, Advisory Board	Celgene, Janssen-Cilag, Amgen, Takeda, BMS, Sanofi	me medesimo	prestazioni occasionali	anche anno in corso

Partecipazione a congressi	Celgene, Janssen-Cilag, Amgen, Takeda, BMS, Sanofi			

Domande 6 - 7

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. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

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

Data _____

Firma _____

DICHIARAZIONE

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

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

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

Dott. ssa
FRANCESCO SUALI TERESA

Francesca Suali

Data 10.09.2019

Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti da SItz per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SItz, nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linea Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 10/09/2019

Firma

Dott. ssa
SERENA VALLA TERESA
Serena Valla Teresa

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIF ed in particolare della Linea 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 eguali alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIF o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione o valutazione delle LG, SIF richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale del dovere, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIF.

Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIF e del manuale metodologico, contenente anche la policy sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari o, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la 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, ufficiali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, almeno al potenziale ambito (scopi) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIF, al Codice di Condotta ed al Manuale Metodologico pubblicati su sito <http://www.simeinologia.it/>

La partecipazione a qualunque attività di SIF, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo: segreteria@sif-inologia.it

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

- (i) i soggetti che sono stati il principal investigator di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare a stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relazione pubblica.
- (ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o in cui familiari (coniuge, convivente, parente e affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto azioni di Aziende Farmaceutiche ed in enti ed organizzazioni aventi interessi commerciali nelle LG non potranno prendere parte al progetto LG.
- (iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, partnership, partecipazioni o joint venture, partecipazioni a CDA di Aziende Farmaceutiche ed in enti ed organizzazioni aventi interessi commerciali nelle LG non potranno prendere parte al progetto LG.

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CS) che, sulla base della caratterizzazione dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, durata e durata) può concludere che non esista nessun potenziale conflitto di interesse o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nei casi in cui un interesse dichiarato gli ritenuto potenzialmente o sostanzialmente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con disclosure pubblica del conflitto; (ii) esclusione parziale dal lavoro (es. esclusione dalla riunione o lavoro altrimenti all'interesse dichiarato o del relativo processo decisionale); (iii) esclusione totale (astrinzione della partecipazione o al meno) ed al processo).

La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà

Il sottoscritto/a Dr Renato Zambello

Nato/a a Santa Giustina in Colle (PD) il 14 Maggio 1958 C.F. ZMBRNT58F141207F

Residente in via Riformati, 17 CAP 31011 Città Asole

Professione Medico Ematologo

E-mail r.zambe.lo@gunipd.it Cellulare 3488720396

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza Azienda Ospedaliera di Padova

Inquadramento professionale: Dipendente ente privato x Dipendente ente pubblico Libero Professionista altro _____ (specificare)

Rapporto con SIF:

socio

non socio

Ruolo nella LG SIF:

componente Comitato Strategico (CS)

componente Comitato Metodologico/ Componente Working Group (MWG)

componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linea Guida/ Esperto Metodologo (EM)

componente Comitato Scientifico (CS)

componente Comitato Esterno (CE)

Stakeholder (es. associazioni presenti)

componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

TITOLO/Argomento della LINEA GUIDA Mieloma Multiplo

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIF. Se la risposta è "SÌ", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in edite in modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto intervistato che ai suoi familiari (intesi come coniuge convivente, affini e parenti fino al 2° grado)

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego sì no

1b Consulenza sì no

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, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni sì no

2b Borse di Studio, grant, fellow-ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di pazienti lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) sì no

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. sì no

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia sì no

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche sì no

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti del valore totale di più di Euro 8.000 (10.000 USD) in un ente, organizzazione o/ o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

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

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock options, capitali netti, bonds o altri titoli sì no

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. sì no

5. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

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

- 5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso) si no x
- 5b *Know-how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si no x

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere o una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un'entità/organizzazione/azienda farmaceutica si no x
- 6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si no x

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 7a Per quanto di 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 suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si no x
- 7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/aziende che hanno contribuito in termini monetari e altri benefits? si no x
- 7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) e onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si no x
- 7d 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

Per i soli componenti Comitato Metodologici con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

- 8a E' mai stato "principal investigator" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si no x

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1) a (7) è "sì" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la seguente tabella

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto non è considerato significativo

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse	Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario	Periodo di riferimento dell'interesse
[specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1° impiego Dirigente Medico/Dirigente ASL-SC)]	[specificare il nome della società, ente, o ente, organizzazione per cui si è prestata attività relativa all'interesse]	[specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me stesso) o a un familiare (es. coniuge) o altro, dipendente, unita' ricerca altro etc.]	[si consiglia di specificare se è un importo periodico, mensile o annuale se non dichiarato sarà considerata significativa]	[Indicare "Annuale" o "Non annuale" indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione]
il Advisory Board	Celgene, Janssen	me medesimo	importo giornaliero	con annuale

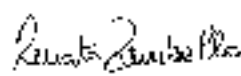
Domande 6 – 7

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. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

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

Data 10 Settembre 2019

Firma 

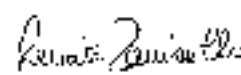
DICHIARAZIONE

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

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

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

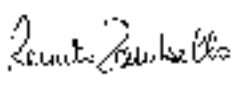
Data 10 Settembre 2019

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linea Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e s.s.mm. ii e del

Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data . 10 Settembre 2019

Firma 

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano effettuate ed eseguite da 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 dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività della stessa promosse, ivi compresa quella di produzione ed valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni o dei compiti assegnati da SIE.

Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la policy sul Conflicto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale e di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza di altre parti con cui si condividono interessi comuni sostanziali che potrebbero indubbiamente influenzare la 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 o non commerciali, economiche, intellettuali, allineati al potenziale ambito (scope) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Conflicto di Interessi si rimanda alle Statute SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale Metodologico pubblicati sul sito <http://www.sienetologia.it>.

La partecipazione a qualunque attività di SIE (ivi compresa quella delle LG) è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alle segreterie o inviato per email all'indirizzo secretaria@sienetologia.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

- (i) I soggetti che sono stati il principal investigator di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione.
- (ii) I soggetti che detengono o hanno detenuto tali azioni, obbligazioni, stock option, ETF, Woll o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.
- (iii) I soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, partnership, partecipazioni o joint venture, partecipazioni o ODA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.

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

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interessi: (i) piena partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (i.e. esclusione dalla riunione o lavoro altrimenti all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale) (iii) esclusione totale (astensione) dalla partecipazione alle riunioni ed al processo.

La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà

Il sottoscritto/a OFFIDANI MASSIMO
 Nato/a GIULIO A. MARCELLI il 27/03/61 C.F. FRPTM5704021201X
 Residente in ZA VALLE 7 CAP 60035 Città IESI
 Professione: PERICOLO
 E-mail max@offidani.it Cellulare 328461998
 Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza AO OSPEDALI RIUNITI DELL'EMILIA
 Inquadramento professionale: Dipendente ente privato Dipendente ente pubblico Libero Professionista altro
 _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

socio

non socio

Ruolo nelle LG SIE:

componente Comitato Strategico (CS)

componente Comitato Metodologico/ Componente Working Group (MWG)

componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

componente Comitato Scientifico (CS)

componente Comitato Esterno (CE)

Stakeholder (es. associazioni presenti)

componente segreteria tecnico organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA MIEROMA ELICOTTO

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "SI" è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (nessi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego si no

1b Consulenza si no

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, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni si no

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzatura, strutture, missioni etc) si no

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. si no

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ Il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia si no

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si no

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti del valore totale di più di Euro 8.000 (10.000 USD) in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

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

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli si no

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. si no

5. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

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

- 5a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) si no
- 5b Know how e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si no

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/azienda farmaceutica si no
- 6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si no

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 7a Per quanto di 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 suoi familiari, colleghi, unità amministrativa o lavorative)? si no
- 7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefici? si no
- 7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si no
- 7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionato che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si no

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

- 8a E' mai stato "principal investigator" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si no

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "sì" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse	Nome	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario	Periodo di riferimento dell'interesse
[specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1° impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL ecc.)]	Società/Ente/Organizzazione relativa interesse [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	[specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. un medico) o a un familiare (es coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	[si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	[Indicare "Attuale" Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]

Domande 6 - 7

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. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

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

Data 10/9/2019

Firma 

DICHIARAZIONE

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

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

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

Data 10/9/2019

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Lince Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 10/9/2019

Firma 

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati dell'e migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività della stessa, compresa quella di produzione ed valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisca o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale e del dovuto delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.

Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIF e del manuale metodologico, contenente anche la policy sul Conflicto di Interesse deve dichiarare ogni Interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti da familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indubbiamente influenzare la 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 avvalorate, a pubblicazioni di cui si sia stessi autori o a dichiarazioni pubbliche. La disclosure deve riportare tutte le attività, attuali o potenziali, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, stilnanti al potenziale ambito (scopo) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Conflicto di Interessi si rinvia allo Statuto SIF, al Codice di Condotta ed al Manuale metodologico pubblicati sul sito <http://www.somatologia.it>.

La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella della LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo secretariasie@congresso.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

- (i) I soggetti che sono stati il principal investigator di uno studio registrativo non potranno essere coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o condurre la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione.
- (ii) I soggetti che detengono o hanno detenuto titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli e i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto azioni di Aziende Farmaceutiche ed in enti ed in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non dovranno prendere parte al progetto LG.
- (iii) I soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, partnership, partecipazioni a joint venture, partecipazioni a CDA di Aziende Farmaceutiche ed in enti ed in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.

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

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse; (ii) esclusione parziale da lavoro (es. esclusione dalla riunione o lavoro altrante all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); (iii) esclusione totale (astensione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).

La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni o la rinuncia delle stesse componenti.

Il sottoscrittore ZADAGNI ELENA
 Nato/a ORFANO (G) il 06/01/1973 CF. ZADAGNE73M46274V
 Residente in BOLOGNA CAP 40137 Città BO
 Professione: Medico
 E-mail e.zadagni@unibo.it +39-335-6217319
 Società/ Associazione/ Istituto/ Ente di appartenenza: UNIVERSITA' DI BOLOGNA
 Inquadramento professionale: Dipendente ente privato Dipendente ente pubblico Libero Professionista Altro
 (specificare)

Rapporto con SIE:

- socio
 non socio

Ruolo nelle LG SIE:

- componente Comitato Strategico (CS)
 componente Comitato Metodologico/ Componente Working Group (MWG)
 componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/ Esperto Metodologo (EM)
 componente Comitato Scientifico (CSs)
 componente Comitato Esterno (CE)

Stakeholder (es. associazioni professionali)

competente societaria tecnico - organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA _____

LINEA GUIDA MULTIPLO

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "Sì", è necessaria fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al SOGGETTO interessato che ai suoi familiari finché come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 2° grado)

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego

sì no

1b Consulenza

sì no

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, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni

sì no

2b Borse di Studio, grant, fellow-ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture missioni etc)

sì no

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto.

sì no

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia

sì no

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche

sì no

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti del valore totale di più di Euro 3.000 (10.000 USD) in un ente, organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica dell'presente LG?

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

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali zett, bonds e altri titoli

sì no

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc

sì no

5. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

5a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso)

si no

5b Know how e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo

si no

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ha fornito un parere o una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/azienda farmaceutica

si no

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi e sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra

si no

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'atto 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 suoi familiari, colleghi, unità amministrative e lavorative)?

si no

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini finanziari o altri benefits?

si no

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra?

si no

7d 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 e indipendenza?

si no

Per i sottocomponenti Comitato Metodologica con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologico (EM)

8a E' mai stato "principal investigator" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica?

si no

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1) a (7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse (specificare il ruolo di domanda e la categoria (es. 1° impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL, ecc.))	Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse (riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse)	Soggetto cui si riferisce l'interesse (specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipendente, unità ricerca altro ecc.)	Importo del pagamento o valore monetario (su consiglio di specificare se è un importo puntuale, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo)	Periodo di riferimento dell'interesse (Indicare "Attuale" o "attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione)
2 c	Sanssera	Ne	parziale	Attuale
2 c	Calpare	Ne	NI	NI

2	Amparo	Ne	Finalità attuale	
4	BMS	Ne	~ 1000E	"
1	Takeda	Ne	"	"


Domande 6 - 7

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. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	Membri di Advisory Boards e speaker bureau della società di app per Janssen, Celgene, BMS, Takeda, Amgen
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

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

Data 10/elle

Firma 

DICHIARAZIONE

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

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

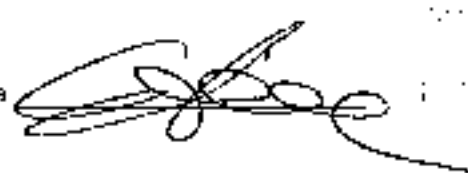
Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data 10/elle

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm.ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 10/elle

Firma 

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Il sottoscritto/a BRUNGHIELI SARA
 Nata/a a TORINO il 9/6/71 C.F. BRNSRA71H49L219F
 Residente in TORINO CAP 1007 Città TORINO
 Professione: MEDICO
 E-mail Sara.brunghielis@univ.it Cellulare 3496534089
 Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza AOU CITA' DELLA SANITA' E DELLA SCIENZA
 Inquadramento professionale: Dipendente ente privato Dipendente ente pubblico Libero Professionista altro
 _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

socio

non socio

Ruolo nelle LG/ SIE:

componente Comitato Strategico (CSt)

componente Comitato Metodologico/ Componente Working Group (MWG)

componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linea Guida/Esperto Metodologo (EM)

componente Comitato Scientifico (CSa)

componente Comitato Esterno (CE)

Stakeholder (es. associazioni prescrite)

componente segreteria tecnico - organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA MIELOMA MULTIPLO

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "SI" è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (interessi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3° grado).

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego si no

1b Consulenza si no

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, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni si no

2b Borse di Studio, grant, fellow-ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) si no

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un

interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto.

si no

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Immunologia

si no

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche

si no

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti del valore totale di più di Euro 8.000 (10.000 USD) in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

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

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli

si no

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc.

si no

5. 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?

5a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso)

si no

5b Know how e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo

si no

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/ azienda farmaceutica

si no

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra

si no

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di 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 suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

si no

7b Escludendo SMI vi sono persone o altri entiforganizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits?

si no

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra?

si no

7d 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

Per i soli componenti Comitato Metodologia con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a È mai stato "principal investigator" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica?

si [] no []

Se in risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione del rapporto o valore quando necessario il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessaria)

Interesse (specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1° impiego Dirigente Medico/Spediente ASL etc.))	Nome Società/Ente/Organizzazione e relativa interesse (riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse)	Soggetto col si riferisce l'interesse (specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o discendente, dipartimento, unità scelta altro etc.)	Importo del pagamento o valore monetario (si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non richiesto sarà considerato significativo)	Periodo di riferimento dell'interesse (Indicare "Attuale/ Non attuale" Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione)
1b consulenza	Takeda	Me medesimo	1800 euro/anno	Non attuale-03/2019
1b consulenza	Janssen & Cilag	Me medesimo	2500 euro/anno	Non attuale-02/2019
2b compensi congressi	Amgen	Me medesimo	4000 euro/anno	Non attuale-04/2019
2b compensi congressi	Celgene	Me medesimo	6400 euro/anno	Non attuale-04/2019
2b compensi congressi	Janssen & Cilag	Me medesimo	1200 euro/anno	Non attuale-04/2019
2b compensi congressi	Oncopeptide	Me medesimo	1500 euro/anno	Non attuale-06/2019
2b compensi congressi	Sanofi	Me medesimo	600 euro/anno	Non attuale-06/2019
2b supporto congressi	Amgen/Janssen & Cilag/Sanofi	Me medesimo	Non noto a conoscenza dell'importo pagato	Non attuale-09/2019
2a finanziamento monetario per studi sperimentali	Celgene	Mio ente	490 euro/anno	Attuale
2a finanziamento monetario per studi sperimentali	Sanofi	Mio ente	49100 euro/anno	Attuale
2a finanziamento monetario per studi sperimentali	Takeda	Mio ente	250 euro/anno	Attuale
2a finanziamento monetario per studi sperimentali	Karyopharm	Mio ente	200 euro/anno	Attuale
2a finanziamento monetario per studi sperimentali	Oncopeptide	Mio ente	7500 euro/anno	Attuale

Domande 6 - 7

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. 6a	/
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

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

Data 10/09/2019

Firma 

DICHIARAZIONE

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

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

Data 10/9/2019

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linea Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 10/09/2019

Firma 

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIF ed in particolare della Linea 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 dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività della stessa promessa (ivi compresa quella di produzione e/o valutazione della LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario o interfe-issue o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri della funzione e dei compiti assegnati da SIE.

Alla firma del presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico contenente anche a pagina sul **Conflitto di Interesse** deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame, è necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividono interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare o impariare 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 e non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (scopo) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi. Per ulteriori dettagli sul tema **Conflitto di Interessi** si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale metodologico pubblicati sul sito <http://www.siemelo.org/it/>.

La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteria@sie.org/press/. Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

- (i) i soggetti che sono stati i **principal investigator** di uno studio registrato non potranno essere coordinatori di una linea guida che coinvolge e stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione
- (ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto azioni di Azienda Farmaceutica e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG
- (iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, partnership, partecipazioni e joint venture partecipazioni a CDA di Azienda Farmaceutica e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG

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

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

La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà

Il sottoscritto Felice Natale Maria Bombaci

Nato a Messina il 01/01/1958 C.F. BMBFCN58A01E158I

Residente in Corso B. Telesio 22/2 CAP 10146 Città Torino

Professione: dirigente d'azienda

E-mail felice.bombaci@virgilio.it Cellulare +39 335 732 4764

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza volontario AIL nazionale ed AIL sezione di Torino

Inquadramento professionale: Dipendente ente privato Dipendente ente pubblico Libero Professionista

altro (specificare)

Rapporto con SIE:

socio

non socio

Ruoli nelle LG SIE:

componente Comitato Strategico (CS)

componente Comitato Metodologico/Componente Working Group (WVG)

componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

componente Comitato Scientifico (CSc)

componente Comitato Esterno (CE)

- Stakeholder (es. associazioni presenti)
 componente segreteria tecnica / organizzativa (STCF)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "SI", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari stretti come coniuge, convivente, affini o parenti fino al 3° grado

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

- 1a Impiego sì [] no [X]
 1b Consulenza sì [] no [X]

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, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

- 2a Sovvenzioni sì [] no [X]
 2b Borse di Studio, grant, fellow-ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) sì [] no [X]
 2c Supporto (incluso compensi) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. sì [] no [X]

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

- 3a Linea Guida settore Ematologia sì [] no [X]
 3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche sì [X] no []

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti del valore totale di più di Euro 8.000 (10.000 USD) in un ente, organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

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

- 4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli sì [] no [X]
 4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. sì [] no [X]

5. 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?

- 5a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) si no
- 5b Know-how e/o dati di autore relativi ad un medicinale, tecnologia o processo si no

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere o una testimonianza di esperto, relativa alla tematica L.G. per conto di un ente/organizzazione: azienda farmaceutica si no
- 6b Ho ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si no

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 7a Per quanto di 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 suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si no
- 7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/acende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si no
- 7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si no
- 7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passato o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si no

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

- 8a E' mai stato "principal investigator" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si no

Se in risposta ad una qualsiasi delle domande da (1) a (7) o "a" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse	Nome	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il n. di domanda o la categoria (es. l'impiego/Dirigente Medico/Dipendente ASL ecc. il	Società/Ente/Organizzazione relativa interesse (specificare il nome della società, ente, azienda, organizzazione o per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse)	[specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. un medico) o a un familiare (es. coniuge) o altro, dipartimento, unità ricerca, altro ecc.]	[si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se per dichiarare sarà considerato significativo]	[Indicare "Attuale" Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di scadenza]

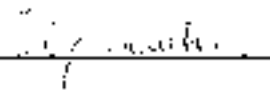
Domande 6 – 7

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

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

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

Data 24/06/2020

Firma 

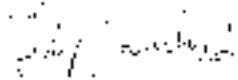
DICHIARAZIONE

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

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

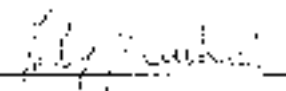
Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data 24/06/2020

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 24/06/2020

Firma 

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nella sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida LG per la pratica clinica è necessario esortare ed incoraggiare i soci affidati ad esperti ed ai medici migliori, sottoposti a controlli scientifici, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro attività nelle attività della stessa SIE, in compresenza quella di produzione ed erogazione delle LG. SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.

Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico contenente anche la policy sul Conflicto di Interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altra tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari o se a conoscenza di altre parti con cui si conducano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio. Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o ricentifi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorativa, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La disclosure deve riportare tutte le attività, attive o pianificate, commerciali e non commerciali, economiche, intellettuali, pertinenti al potenziale ambito (suono) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Conflicto di Interessi, si rimanda al Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale metodologico pubblicati sul sito <http://www.gastrologia.it/>

La partecipazione a qualunque attività di SIE, in compresenza quella delle LG è subordinata alla presentazione di questo modulo che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo [segreteria@gastrologia.it](mailto:segreteria@ gastrologia.it)

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esecuzione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

- (i) i soggetti che sono stati i principali investigatori di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documento per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione.
- (ii) i soggetti che detengano o hanno detenuto titoli azionari, obbligazionari, stock option, altre titoli o i cui familiari (conuge convivente, parente o affine fino a 3° grado) detengono o hanno detenuto azioni di Azienda Farmaceutica che in relazione a organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.
- (iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, partnership, partecipazioni o joint venture, partecipazioni o CDA di Azienda Farmaceutica che non in entirety in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.

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

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse; (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o avvio attenti all'interesse dichiarato) e dal relativo processo decisionale; (iii) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).

La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporta l'estromissione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscrittore **ILARIA PROSERPIO**

Nata a COMO il 03/04/1972 C.F. PRSLRI72A4)C933T

Residente in VARESE CAP 21100 Città VARESE

Professione: DIRIGENTE MEDICO I LIVELLO

E-mail ilaria.proserpio@assi-setrelaghi.it Cellulare 339/1841563

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza AIOM

Inquadramento professionale: Dipendente ente privato Dipendente ente pubblico Libero Professionista

altro _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

socio

non socio

Ruolo nelle LG SIE:

componente Comitato Strategico (CS)

componente Comitato Metodologico/ Componente Working Group (MWG)

componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/ Esperto Metodologo (EM)

componente Comitato Scientifico (CSs)

componente Comitato Esterno (CE)

Stakeholder (es. associazioni pazienti)

componente segreteria tecnica / organizzativa (STC)

Titolo Argomento della LINEA GUIDA: GESTIONE CLINICA DEL MIELOMA MULTIPLO 2020

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di ricerca indicata relative al proprio rapporto con STC. Se la risposta è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle note in calce al modulo.

Sezione di L. domande di riferimento ai soggetti interessati che al loro familiare (spesi, coniuge, convivente, figlio e discendenti) è stato/a:

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego sì [] no [X]

1b Consulenza sì [] no [X]

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, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni sì [] no [X]

2b Borse di Studio, grant, fellow-ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) sì [] no [X]

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. sì [] no [X]

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia sì [] no [X]

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche sì [] no [X]

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti del valore totale di più di Euro 8.000 (10.000 USD) in un ente, organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non da escludere comuni, società o possessori di quote in un fondo di investimento, o in un fondo pensionistico o in un risparmio strutturato, permesso, o in un derivato, o in un derivato se abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli sì [] no [X]

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. sì [] no [X]

5. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

- 5a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) si no
 5b Know-how e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si no

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ha fornito un parere o una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/azienda farmaceutica si no
 6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si no

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 7a Per quanto di 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 suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si no
 7b Escludendo SIE, vi sono persone o altri enti/organizzazioni/aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefit? si no
 7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si no
 7d 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

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologico (E.M.)

- 8a E' mai stato "principal investigator" di uno studio regolatorio che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si no

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) e (8) si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, secondo la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse (specificare il n. di domanda o la categoria (es. 1: impegno diretto Medico/Dependente ASL, ecc.)	Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse (specificare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse)	Soggetto cui si riferisce l'interesse (specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o altro, dipendente, unità ricerca altro etc.)	Importo del pagamento o valore monetario (si specificare se è un importo periodico, mensile o annuale, se non sicuro, non considerare significazioni)	Periodo di riferimento dell'interesse (Indicare "Annuale", "Non annuale" o "Non annuale" indicare l'anno di riferimento (se conosciuto) di riferimento)

Domande 6 - 7

Assumere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli - relativi ad ogni richiesta dichiarata.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

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

Data 12/07/2020 _____

Firma 

DICHIARAZIONE

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

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

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

Data 12/07/2020 _____

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm.ii e del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 12/07/2020 _____

Firma 

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica e inco è necessario assicurare che la valutazione 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 dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività della stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisca o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni o dei compiti assegnati da SIE.

Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la policy su Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la 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 e pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (scope) delle LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale metodologico pubblicati sul sito <http://www.siametologia.it/>.

La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria e inviato per email all'indirizzo segreteria@bercongress.it.

Una risposta affermativa e una domanda del modulo non determinano automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti eccezioni:

- (i) i soggetti che sono stati il principal investigator di uno studio registrato non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o continuare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione.
- (ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto azioni di Aziende Farmaceutiche o/c in enti o in organizzazioni aventi interessi commerciali nelle LG non potranno prendere parte al progetto LG.
- (iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, partnership partecipazioni e joint venture, partecipazioni e CDA di Aziende Farmaceutiche o/c in enti o in organizzazioni aventi interessi commerciali nelle LG non potranno prendere parte al progetto LG.

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

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

La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà

Il sottoscritto/a Benedetto BRUNO
 Nato/a a DETONTE il 26.4.66 CF. BRN BDT66D26D271U
 Residente in TORINO CAP 10126 Città TORINO
 Professione: MEDICO
 E-mail benedetto.bruno@unit.it Cellulare 339-1124064
 Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza UNIVERSITA DI TORINO
 Inquadramento professionale: Dipendente ente privato Dipendente ente pubblica Libero Professionista altro
 _____ (specificare) MEDICO/DOCENTE UNIVERSITARIO

Rapporto con SIE:

socio

non socio

Ruolo nelle LG SIE:

componente Comitato Strategico (CS)

componente Comitato Metodologico/ Componente Working Group (MWG)

componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

componente Comitato Scientifico (CS)

componente Comitato Esercizio (CE)

[] Stakeholder (es. associazioni, presanti)

[] componente segreteria tecnico - organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA LINEA GUIDA

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (mariti come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego si [] no [x]
1b Consulenza si [] no [x]

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, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni si [] no [x]
2b Borse di Studio, grant, fellow-ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) si [] no [x]
2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. si [] no [x]

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida sottore Fingologia si [] no [x]
3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si [] no [x]

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti del valore totale di più di Euro 8.000 (8.000 USD) in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

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

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli si [] no [x]
4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. si [] no [x]

5. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

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

- 5a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) si [] no [X]
- 5b Know how e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [] no [X]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere o una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/azienda farmaceutica si [] no [X]
- 6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [] no [X]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 7a Per quanto di 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 suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [] no [X]
- 7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [] no [X]
- 7c Ha ricevuto pagamento (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [] no [X]
- 7d 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]

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (FM)

- 8a E' mai stato "principal investigator" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [] no []

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da 1 a 7, è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascuno interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata definizione della natura dell'interesse o di mancata individuazione dell'imputo o valore quando necessaria il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse (specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1: impiego Dirigente Medico/ Dipendente ASL etc))	Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse (specificare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse)	Soggetto cui si riferisce l'interesse (specificare se o riferisce al soggetto stesso (per es. me esclusivo) o a un familiare (ex coniuge e cara. dipendente, un'altra ecc.))	Importo del pagamento o valore monetario (a) contiguo o specifico se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo)	Periodo di riferimento dell'interesse (Indicare "Attuale/ Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione)


Domande 6 - 7

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. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

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

Data 21.4.1966

Firma 

DICHIARAZIONE

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


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

Data 21.4.1966

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti da SIF per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 21.4.1966

Firma 

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare della Linea 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'imparzialità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività della stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o validazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.

Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, consente anche la copia al Comitato di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividono interessi comuni sostanziali che potrebbero indubbiamente influenzare la 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 o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (scopri della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Conflicto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale metodologico pubblicati su www.sietrapi.org.

La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteria@sietrapi.org.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

- (i) i soggetti che sono stati i principali investigatori di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione;
- (ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto titoli azionari, obbligazionari, stock option, atti titoli o cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino a 2° grado) detengono o hanno detenuto azioni di Azienda Farmaceutiche o in entità in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;
- (iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, partnership, partecipazioni o joint venture, partecipazioni o CDA in Azienda Farmaceutiche o in entità o organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esista nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o non significativo.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si preveda l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse; (ii) astensione parziale dai lavori (es. esclusione della riunione o evasi attinenti all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); (iii) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).

La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà

Il sottoscrittore: Pellegrino Mussò
 Nato/a: PIETRADEFFUSI 2-8-54 C.F. MSTP46A66026611
 Residente in: S. GIOVANNI ROT. CAP 71013 città VIA A. MODO 105/C
 Professione: MECCANICO
 E-mail: P. MUSSO@TID. IT (Cellulare: 3683281324)
 Società/ Associazione/ Istituto/ Ente di appartenenza: NUC DE LUCCICO - Università A. Moro Bari
 Inquadramento professionale: Dipendente ente privato Dipendente ente pubblico Libero professionista altro
 _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

- socio
- non socio

Ruolo nelle LG SIE:

- componente Comitato Strategico (CS)
- componente Comitato Metodologico/ Componente Working Group (MWG)
- componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linea Guida/ Esperto Metodologo (PM)
- componente Comitato Scientifico (CS)
- componente Comitato Esterno (CE)

Stakeholder (es. assuratori/presenzi)

componente segreteria tecnica - organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA GESTIONE CLINICA DEL MIELOMA MULTIPLO

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "Sì" è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono non al soggetto interessato che ai suoi familiari (figli come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3° grado)

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego

sì no

1b Consulenza

sì no

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, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni

sì no

2b Borse di Studio, grant, fellow-ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni) etc)

sì no

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto.

sì no

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia

sì no

3b Progetti supportati da Azienda Farmaceutiche

sì no

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni lei/ ha avuto degli investimenti del valore totale di più di Euro 8.000 (10.000 USD) in un ente, organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione di possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non abituali, comunque con viene a beneficiari e su cui non si abbia influenza nella loro gestione di vantaggio.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli

sì no

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc.

sì no

5. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

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

- 5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso) si no
- 5b *Know how* e diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si no

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ha fornito un parere o testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/azienda farmaceutica si no
- 6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si no

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 7a Per quanto di 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 suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si no
- 7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefici? si no
- 7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si no
- 7d 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

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

- 8a È mai stato "principal investigator" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si no

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da 1) a 7) è "sì" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascuna voce dichiarata, utilizzando la seguente tabella

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il consiglio sarà considerato significativo

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse	Nome	Soggetti cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario	Periodo di riferimento dell'interesse
(specificare il numero della domanda e la categoria (es. "impiego Dirigente Medico/ dipendente ASI, ecc.))	Società/Ente/Organizzazione relativa interesse (riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse)	specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me stesso); o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento unità ricerca altro etc.]	(si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo)	(Indicare "Attuale - Non attuale" Se "Non attuale" indicare l'anno e mese (se conosciuto) di cessazione)
1-3 MEDICO	SIE LG EM	ME MEDICINA	ORIGINALE	NON ATTUALE/DECLINATA
1-3 MEDICO	JANSSON	II	II	II

1-3 MEDICO	BUS	ME MEDICINA	OCCLUSIVALE	NON ATTUALE	DESCRIZIONE
1-3 MEDICO	AMBA	11	11	11	
3 MEDICO	SANOPI	11	11	11	
1-3 MEDICO	GSR	11	11	11	

Domande 6 - 7

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. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

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

Data 14-5-20

Firma 

DICHIARAZIONE

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

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

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

Data 14-5-20

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 14-5-20

Firma 

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE, ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario avvalersi, ove è necessario, di uno o più esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alle loro stesse expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nella attività dalla stessa promossa, (ivi compresa quella di produzione e/o valutazione della LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse saccente o interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale del dovere, della funzione o del compito assegnato da SIE.

Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la policy sul Conflicto d'interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividono interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare o impariare il giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o onorari finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui il suo stato autor o a dichiarazioni pubbliche. La disclosure deve riportare tutte le attività, attuali e pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al lavorativo ambito (scope) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Conflicto di interesse si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale metodologico pubblicati sul sito <http://www.siemed.it/it/it/>.

La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteria@siemed.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti eccezioni:

- (i) i soggetti che sono stati il primo/primi investigator di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge le stesse indicazioni terapeutiche o continuare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione.
- (ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto titoli azionari obbligazionari stock option altri titoli o cui familiari (confini conviventi, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto azioni di Azienda Farmaceutica o in altri enti o organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.
- (iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, partnership, partecipazioni o joint venture, partecipazioni a CDA di Azienda Farmaceutica o in enti o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.

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

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

La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà

Il sottoscritto/a Mario Boccardo

Nato/a Savona il 24-3-1950 C.F. BCCMRA50C24480E

Residente in Via Lessona 11 CAP 10143 Città Torino

Professione Medico

E-mail mario.boccardo@unito.it Cellulare 3355751042

Società/Associazione/Istituto/Ente di appartenenza Università di Torino

Inquadramento professionale: Dipendente ente privato Dipendente ente pubblico Libero Professionista

altro (specificare)

Rapporto con SIE:

socio

non socio

Ruolo nelle LG SIE:

componente Comitato Strategico (CS)

componente Comitato Metodologico/Componente Working Group (MWG)

componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

componente Comitato Scientifico (CSc)

componente Comitato Esterno (CE)

Stakeholder (v. sezione precedente)

componente segretoria tecnica – organizzativa (STC)

TITOLO/Argomento della LINEA GUIDA _____ Mieloma Multiplo _____

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con ELS. Se la risposta è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in corso di sviluppo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego sì [] no [x]

1b Consulenza sì [x] no []

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, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni sì [] no [x]

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) sì [] no [x]

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. sì [x] no []

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia sì [] no [x]

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche sì [] no [x]

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti del valore totale di più di Euro 8.000 (otto mila €) in un ente, organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicare la possesso di quote in un fondo di investimento o in un piano, partecipazione in un trust non qualificato, attività di credito investibile a meno del 5% della attività della banca di stato finanziaria.

4a Titolizzazioni, obbligazioni, stock option, capitali neri, bonds o altri titoli sì [] no [x]

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. sì [] no [x]

5. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

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

- 5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso): si [] no [x]
- 5b *Know how* cioè diritti di autore relativo ad un medicinale, tecnologia o processo si [] no [x]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere o una testimonianza di esperto, relativa alla tematica L.G., per conto di un ente/organizzazione/azienda farmaceutica si [] no [x]
- 6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della L.G. di cui sopra si [] no [x]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 7a Per quanto di 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 e commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [] no [x]
- 7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/aziende che hanno contribuito in termini monetari o altre benefits? si [] no [x]
- 7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle L.G. di cui sopra? si [] no [x]
- 7d 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]

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

- 8a E' mai stato "principal investigator" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [] no []

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1) a (7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli in ciascun settore richiesto, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse	Nome	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario	Periodo di riferimento dell'interesse
(specificare il n. di domanda e la categoria (ov. l'impiego Dirigente Medico/Dirigente ASL, etc))	Società/Ente/Organizzazione relativa interesse	(specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. un medico) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipendente, unità ricerca, etc.)	(si consiglia di specificare se è un importo periodico o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo)	(Indicare "Attuale" o "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di rilevazione)
Consulenza 1b	Amgen	Me medesimo	2400	Non attuale 4-2019
Consulenza 1b	GlaxoSh	Me medesimo	1500	Non Attuale 6-2019

Consulenze 1b	Janssen (Italia + Estero)	Me mesesimo	8100	Non attuale 2019
Consulenze 1b	Sinofi	Me mesesimo	1650	Non attuale 2019
Consulenze 1b	Takeda	Me mesesimo	3900	Non attuale 2019
Supporto 2a nessun Compensio personale	Janssen	Congresso EHA c ASH 2019	Non sono a conoscenza dell'importo	2019

Domande 6 - 7

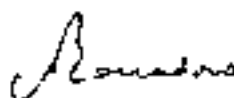
Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

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

Data 15-10-2019

Firma



DICHIARAZIONE

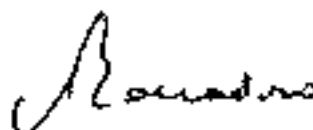
Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

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

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

Data 15-10-2019

Firma



I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linea Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e successivi e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 15-10-2019

Firma

A handwritten signature in black ink, appearing to read "A. ...", positioned above the "Firma" label.

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nel sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle 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 dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività della stessa prassi, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.

Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto del o Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche le policy sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni Interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividono interessi comuni sostanziali che potrebbero intenzionalmente influenzare la 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 donazioni pubbliche. La disclosure deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, all'interno al potenziale ambito (scopo) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale metodologico pubblicati sul sito <http://www.siemano.org.it>

La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteria@siemano.org.it

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG con le seguenti precisazioni:

- (i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione.
- (ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto titoli azionari, obbligazionari, stock option, altri titoli o i cui familiari (conuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto azioni di Aziende Farmaceutiche o in enti o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.
- (iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, partnership, partecipazioni o joint venture, partecipazioni o CDA di Aziende Farmaceutiche o in enti o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.

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

Nel caso in cui un Interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di Interesse: (i) piena partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro strettamente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale) (iii) esclusione totale (esclusione dalla partecipazione alle riunioni ed ai processi).

La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'esclusione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscrittore/a Michele Cavo

Nato/a il giorno 15/12/1953 C.F. _____

CVAMHLS3T15A944P

Residente in Bologna CAP 40137 Città _____

Bologna

Professione: Medico-Chirurgo

E-mail michele.cavo@unibo.it Cellulare 398-

3308520

Società / Associazione / Istituto / Ente di appartenenza Università di

Bologna

Inquadramento professionale: [] Dipendente ente privato [X] Dipendente ente pubblico [] Libero Professionista [] altro

(specificare)

Rapporto con SIE:

[X] socio

[] non socio

Ruolo nelle LG SIE:

[] componente Comitato Strategico (CS)

- componente Comitato Metodologico/ Componente Working Group (MWG)
- componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)
- componente Comitato Scientifico (CSc)
- componente Comitato Esterno (CE)
- Stakeholder (es. associazioni presenti)
- componente segreteria tecnico organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA _____

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIF. Se la risposta è "Sì" è necessario fornire maggiori informazioni nella tabella in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 4° grado).

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

- 1a Impiego sì [] no []
 1b Consulenza sì [X] no []

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, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

- 2a Sovvenzioni sì [] no [X]
 2b Borse di Studio, grant, fellow-ship, o altre forme di finanziamento accademico e non accademico (come ad esempio finanziamenti di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) sì [] no [X]
 2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. sì [X] no []

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

- 3a Linea Guida settore Ematologia sì [] no [X]
 3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche sì [] no [X]

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti del valore totale di più di Euro 8.000 (10.000 USD) in un ente, organizzazione o/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di indicare se il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominati, qualsiasi che sia diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli sì [] no [X]
 4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione

a joint venture, partecipazioni a Consigli di Amministrazione etc.

si [] no [X]

5. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

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

5a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso)

si [] no [X]

5b Know-how e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo

si [] no [X]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ha fornito un parere o una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/azienda farmaceutica

si [] no [X]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra

si [] no [X]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di 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 suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

si [] no [X]

7b Escludendo SAE, vi sono persone o altri enti/organizzazioni/aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits?

si [] no [X]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della LG di cui sopra?

si [X] no []

7d 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 []

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a E' mai stato "principal investigator" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica?

si [] no []

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1) a (7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo a valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse	Nome	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare la o le domanda e la categoria (es. 15. Impiego Dirigenza Medico/Dipendente ASL, etc.)	Società/Ente/Organizzazione relativa interesse [specificare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestato l'attività relativa all'interesse]	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. un medicinale) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipendente, unità ricerca altro etc.]	[si consiglia di specificare se è un importo generico mensile o annuo. Se non dichiarato sarà	[Indicare "Attuale Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]

			considerata significativa	
	Janssen	Me medesimo	1700	01/20
	Depliforum s.r.l.	Me medesimo	4500 (lordo)	02-05/20
	Janssen	Me medesimo	980	06/20
	Janssen	Me medesimo	1950 (lordo)	06/20
	Takeda	Me medesimo	1435	06/20
	BMS	Me medesimo	840	06/20
	Janssen	Me medesimo	2050	06/20
	Sanofi	Me medesimo	1100	06/20
	IQVIA s.r.l.	Me medesimo	1500 (lordo)	07/20
	Sanofi	Me medesimo	1760 (lordo)	07/20
	Janssen	Me medesimo	1650	09/20
	GSK	Me medesimo	1550	09/20
	Amgen	Me medesimo	1524	09/20
	Amgen	Me medesimo	6800 (lordo)	10/20
	Janssen	Me medesimo	1650 (lordo)	10/20
	McCart	Me medesimo	1500 (lordo)	11/20
	AbbVie	Me medesimo	792 (lordo)	11/20
	BMS	Me medesimo	2100 (lordo)	11/20
	BMS	Me medesimo	735	11/20

Domande 6 - 7

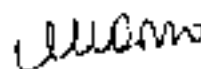
Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	DocuFocus Medical Marketing/me medesimo/1800/09/20 GSK/me medesimo/3100 (lordo)/11/20
n. 7d	
n. 8a	

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

Data 30.11.2020

Firma



DICHIARAZIONE

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

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

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

Data 30.11.2020

Firma



I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linux Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 30.11.2020

Firma



MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assegnare che le valutazioni vengano 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 dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE e coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi comprese quelle di produzione ed valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.

All'interno del presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la policy sul Conflicto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni scatenati da che potrebbero inebriamente influenzare la 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 rinviare tutta e attenta, attuali o potenziali, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, all'interno al potenziale ambito (scope) delle LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Conflicto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale metodologico pubblicati sul sito <http://www.siematologia.it>

La partecipazione è qui unica attività di SIE, ivi compresa quella nelle LG, a subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteria@siecongresso.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con la seguenti precisazioni:

- (i) i soggetti che sono stati i principal investigator di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una Linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione;
- (ii) i soggetti che delegano o hanno delegato titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affino fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto azioni di Aziende Farmaceutiche o in altri o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;
- (iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, partnership, partecipazioni o joint venture, partecipazioni a CDA di Aziende Farmaceutiche o in altri o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSI) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (a sua natura, rilevanza, periodo e durata) potrà concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nei casi in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o potenzialmente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse; (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro almeno all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); (iii) esclusione totale (esclusione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).

La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà

Il sottoscrittore ALESSANDRO CORSO
 Nato/a SIRACUSA il 25/09/60 C.F. CRLLS460P25Z234M
 Residente in VIA VILLA ELEONORCAP 22/00 C.A. PAVIA
 Professione FRANCESCO
 E-mail alessandro.corso@post.unicatt.it Cellulare 339586220
 Società/ Associazione/ Istituto/ Ente di appartenenza ASSI INVEST MILANESR - USREDALE
 Inquadramento professionale: Dipendente ente privato Dipendente ente pubblico Libero Professionista altro
 _____ (specificare)
 Rapporti con SIE:
 socio
 non socio
 Ruolo nelle LG SIE:
 componente Comitato Strategico (CSI)
 componente Comitato Metodologico/ Componente Working Group (MWG)
 componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologico (EM)
 componente Comitato Scientifico (CSc)
 componente Comitato Esterno (CE)

- Stakeholder (es. associazioni presenti)
- componente segreteria tecnico - organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA _____

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIF. Se la risposta è "Sì" è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto intervistato che ai suoi familiari stretti come coniuge, partner, affini e parenti fino al 3° grado.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

- 1a Impiego sì no
- 1b Consulenza sì no

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, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

- 2a Sovvenzioni sì no
- 2b Borse di Studio, grant, fellow-ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) sì no
- 2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. sì no

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

- 3a Linea Guida settore Ematologia sì no
- 3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche sì no

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti del valore totale di più di Euro 8.000 (10.000 USD) in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

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

- 4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli sì no
- 4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc sì no

5. 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?

- 5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (relase le domande in sospenso) si no
- 5b *Know-how* sui diritti di autore relativi ad un medicinale, tecnologia o processo si no

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/azienda farmaceutica si no
- 6b Ho ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ho rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si no

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 7a Per quanto di 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 suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si no
- 7b Escludendo SIF vi sono persone o altri enti/organizzazioni/aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si no
- 7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o al giorno) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si no
- 7d Vi è qua che 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

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

- 8a E' mai stato "principal investigator" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si no

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "sì" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarando utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse	Nome	Soggetti cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario	Periodo di riferimento dell'interesse
(specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1° impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL ecc.))	Società/Ente/Organizzazione relativa interesse (riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse)	[specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me, mio figlio) o a un familiare (es. coniuge) o altro dipendente, entità o cerca altro ecc.]	(si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo)	[Indicare: "Attuale" No: attuale". Se "non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]

Domande 6 – 7

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. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

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

Data 13/9/19

Firma 

DICHIARAZIONE

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

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


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

Data 13/9/19

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ri e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 13/9/19

Firma 

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppare le attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la gestione 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 esistenza. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE e aderenti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ha compresa questa di produrre una valutazione delle LG, SIE richiesta a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interdisciplinare o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.

Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la policy sul Conflicto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'arricchimento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividono interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la 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 o non commerciali, economiche, intellettuali, allentati al potenziare ambito (scopi) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Conflicto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale metodologico pubblicati sul sito <http://www.sienetologia.it/>

La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa questa delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteria@sienetologia.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione dalla partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

- (i) i soggetti che sono stati il principal investigator di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione.
- (ii) i soggetti che ritengono di avere detenute titoli azionari, obbligazionari, stock option, altri titoli o di cui familiari (coniuge convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto azioni di Azienda Farmaceutica o/o in cui sia in organizzazioni quali organismi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.
- (iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, partnership, partecipazioni o joint venture partecipazioni e CDA di Aziende Farmaceutiche ed in altri tipi di organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è rilevante e insidioso.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'adozione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalle riunioni o lavoro all'indietro all'interesse dichiarato o dal relativo processo decisionale) (iii) esclusione totale (estremizzazione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).

La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'esclusione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscrittore Francesco Di Raimondo

Nato/a Catania il 19/12/56 C.I. DRMPCN56T19C3511

Residente in Catania CAP 95129 Città Catania

Professione: Medico

E-mail diraimon@unict.it Cellulare 3281782450

Società/Associazione/Istituto/ente di appartenenza Università di Catania

Inquadramento professionale: Dipendente ente privato Dipendente ente pubblico Libero Professionista altro

(specificare)

Rapporto con SIE:

socio

non socio

Ruolo nella LG SIE:

componente Comitato Strategico (CS)

componente Comitato Metodologico Componente Working Group (MWG)

componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Espresso Metodologo (EM)

componente Comitato Scientifico (CS)

componente Comitato Esterno (CE)

[] Stakeholder (es. associazioni presenti)

[] componente segreteria tecnico-organizzativa (SFO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA _____MILLOMA MULTIPLO_____

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al percorso rispetto con SFO. Se la risposta è "SÌ", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono al/a soggetto/i interessato/i che, nel caso di soggetti/Entità come strutture, comitati, uffici, o istituti, sono al L. studio:

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego sì [] no [x]

1b Consulenza sì [x] no []

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, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni sì [] no [x]

2b Borse di Studio, grant, fellow-ship, o altre forme di finanziamento monetario o non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) sì [] no [x]

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. sì [x] no []

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Farmacologia sì [] no [x]

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche sì [] no [x]

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti del valore totale di più di Euro 8.000 (10.000 USD) in un ente, organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non va tenuto conto di partecipazioni o possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust con finalità umanitarie o a scopo diversificati e in cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli sì [] no [x]

4b Interessi commerciali (es. derivanti da proprietà, partnership, partecipazioni o joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. sì [] no [x]

5. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

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

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso)? sì [] no [x]

5b *Know how* o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo? sì [] no [x]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ha fornito sul parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/azienda farmaceutica? sì [] no [x]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuito o non retribuito, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra? sì [] no [x]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di 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 concorrenti personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? sì [] no [x]

7b Escludendo SOI vi sono persone o altri enti/organizzazioni/aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? sì [] no [x]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlate pubblicizzate sul tema delle LG di cui sopra? sì [x] no []

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passato o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? sì [] no [x]

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Liaison Guida/Esperito Metodologico (EM)

8a È mai stato "principal investigator" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? sì [] no [x]

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da c) a 7c e 7d si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 aggiunte, rivede se necessario

Interesse (specificare il n. di domanda o la categoria es. 1° impiego Direttore Medico/Dipendente ASI, ecc. if)	Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse (specificare il nome della società, ente, azienda, organizzazione pubblica se è presente l'attività relativa all'interesse)	Soggetto cui si riferisce l'interesse (specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. un medicinale) o al suo finanziere (es. convegno o convegno, dipartimento, unità amministrativa ecc.)	Importo del pagamento o valore monetario (o consiglio di consulenza se è un supporto giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo)	Periodo di riferimento dell'interesse (Indicare "Anno" o "Non Anno" Se "Non Anno" indicare l'anno e il mese (es. gennaio) di conclusione)
	Azega	Me stesso	1200,00 euro	12/2018
	Fakerla	Me stesso	1500,00 euro	28/2019
	Janssen	Me stesso	5100,00 euro	22/2019

Domande 6 - 7

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

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	1) Partecipazione all'evento "L'evoluzione dello scenario terapeutico nel mieloma multiplo recidivato refrattario" Milano 17/12/18 2) Partecipazione in qualità di consulente all'Advisory Board Nazionale sul tema "Mieloma Multiplo" presso Starhotels di Milano in data 28 febbraio 2019. 3) Partecipazione Advisory Board Mieloma Multiplo e MRD 27 marzo 2019 - Milano
n. 7d	
n. 8a	

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

Data 25/10/19

Firma 

DICHIARAZIONE

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

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

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

Data 15/10/19

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Livee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 18/10/19

Firma 