

**La profilassi primaria  
del Tromboembolismo Venoso  
nelle Neoplasie Ematologiche  
(linfomi, mieloma multiplo,  
leucemie acute):  
  
linee guida  
della Società Italiana di Ematologia**

versione 4.0

(20 maggio 2021)



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida  
Roma, 3 giugno 2021**



## INDICE

	pag
Il problema clinico .....	4
Obiettivi .....	5
Popolazione target .....	5
Destinatari .....	5
Metodi .....	6
Gruppo di sviluppo della linea-guida.....	10
Gestione dei conflitti di interesse .....	11
Aspetti medico-legali .....	15
Selezione dei quesiti .....	16
Selezione degli esiti .....	18
Selezione dei benchmark .....	20
Raccomandazioni generali .....	22
Profilassi del TEV nel Mieloma Multiplo .....	43
Profilassi del TEV nei Linfomi.....	52
Profilassi del TEV nelle Leucemie Acute non-APL.....	63
Benchmark e raccomandazioni.....	79
Strumenti di valutazione del Rischio.....	83
Autovalutazione AGREE .....	95
Riferimenti bibliografici .....	105
Ricerca bibliografica .....	113
Dichiarazioni potenziali conflitti di interesse .....	129

## ABBREVIAZIONI

AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica	ITAC International Thrombosis Association
AML leucemia mieloide acuta	LAL leucemia linfoblastica acuta
APL leucemia acuta promielocitica	MM mieloma multiplo
ASA acido acetil-salicilico	NCCN National Cancer Care Network
ASCO Società Americana di Oncologia Clinica	NHL linfoma non-Hodgkin
AUC area sotto la curva	NNH numero necessario da trattare per incorrere in un evento indesiderato
CAR-T chimeric antigen receptor T-cell	NNT numero necessario da trattare per incorrere in un evento desiderato
CI intervallo di confidenza	NPV potere predittivo negativo
COI conflitti di interesse	OR odds ratio
COI potenziali conflitti di interesse	OS sopravvivenza globale
CRT trombosi venosa correlata a catetere	PFS sopravvivenza libera da progressione
CVC catetere venoso centrale	PICC catetere venoso centrale ad inserzione periferica
DOAC inibitori diretti della trombina	PPV potere predittivo positivo
EBPM eparina a basso peso molecolare	PR risposta parziale
ENF eparine non frazionate	RAM sistemi di valutazione sistematica del rischio
FCSA Federazione dei Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche	RCT trial clinico randomizzato
HL linfoma di Hodgkin	SIAPAV Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare
HR hazard ratio	SIFL Società Italiana di Flebologia
IMID agenti immunomodulanti (talidomide, lenalidomide, pomalidomide)	SISSET Società Italiana di Studio dell'Emostasi e della Trombosi
IP inibitori del proteasoma (bortezomib, carlfitomib, ixazomib)	SPM neoplasie secondarie
ISTH International Society for Thrombosis and Haemostasis...	TEP tromboembolia polmonare
	TEV tromboembolismo venoso

## Il problema clinico

Il tromboembolismo venoso (TEV) è una complicanza particolarmente frequente nei pazienti con neoplasie ematologiche: l'odds ratio (OR) di TEV rispetto alla popolazione generale è 28 nei pazienti con neoplasie ematologiche mentre è 7 nei pazienti con neoplasie solide (Blom 2005). L'elevato rischio trombotico nei pazienti con neoplasie ematologiche è legato a fattori malattia-specifici, quali l'iperviscosità, l'iperattivazione di JAK2, la sindrome nefrosica, l'ipercitochinemia, ma anche a fattori dipendenti dai trattamenti, quali gli immunomodulatori (IMiDs) e l'asparaginasi. Gli eventi tromboembolici limitano il procedere regolare del programma terapeutico e hanno anche un rilevante impatto in termini di morbidità. Tuttavia i pazienti con neoplasie ematologiche sono particolarmente a rischio anche di complicanze emorragiche secondarie principalmente alla piastrinopenia e all'iperfibrinolisi. Sono rari gli studi clinici interventistici sul TEV nei pazienti con linfomi e leucemie e non sono disponibili linee-guida sulla prevenzione del TEV nei pazienti con linfoma o leucemie acute, mentre sono disponibili singoli documenti di consenso relativamente al mieloma multiplo (IMWG, Terpos 2015) e alle neoplasie mieloproliferative croniche (Kreher 2014), che tuttavia hanno evidenziato numerosi limiti e scarsa implementazione nella pratica clinica. Sono invece state recentemente aggiornate le linee-guida per la prevenzione del TEV nel paziente oncologico da tre società scientifiche internazionali: ASCO, ISTH, ITAC (Key 2019, Farge 2019, Wang 2019), da NCCN e da una società scientifica nazionale (AIOM 2020). Le raccomandazioni contenute in tali linee-guida, tuttavia, non sono state specificamente sviluppate per il paziente con una neoplasia ematologica; pertanto è stato ritenuto necessario considerarle come un punto di partenza per adattare tuttavia ad una popolazione più specifica. In particolare, è stata scelta la linea-guida dell'ITAC perché la recente pubblicazione ISTH era specificamente dedicata all'impiego degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) apixaban e rivaroxaban nella prevenzione del TEV nel paziente oncologico ambulatoriale e non al più generale problema della profilassi del TEV. Infine, la linea-guida ASCO è stata ritenuta meno idonea perché non sviluppata con metodo GRADE. Le linee-guida NCCN non sono state utilizzate perché considerate inadeguate in base allo standard di qualità AGREE-II. Le linee-guida ITAC 2019 (Farge 2019) sono state selezionate poiché presentano raccomandazioni sviluppate secondo

GRADE da un panel di 14 membri e validate da un panel esterno internazionale di 80 medici, un'infermiera e due pazienti.

## Obiettivi

Le presenti linee-guida hanno l'obiettivo di definire i livelli minimi di profilassi primaria del TEV in pazienti con neoplasie ematologiche gestiti nelle istituzioni sanitarie italiane, in linea con le strategie terapeutiche disponibili e con le indicazioni cliniche internazionali.

## Popolazione target

I pazienti oggetto della presente linea-guida sono i pazienti con mieloma multiplo (MM), linfomi o leucemie acute che non siano già in trattamento anticoagulante orale cronico.

## Destinatari

I destinatari della presente linea-guida sono:

- i medici responsabili della gestione clinica dei pazienti con emopatie maligne (ematologi, oncologi, internisti, geriatri, flebologi, chirurghi vascolari, anestesisti)
- i farmacisti ospedalieri responsabili della preparazione e dispensazione delle terapie ai pazienti con emopatie maligne
- le istituzioni oncologiche responsabili della gestione clinica dei pazienti con emopatie maligne
- 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 Centro Nazionale per Eccellenza Clinica (CNEC), è stata designata come una linea-guida internazionale di riferimento quella pubblicata da ITAC nel 2019.

I potenziali conflitti di interesse (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 26 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 (rappresentanti di portatori di interesse).

In data 20 luglio, 8 ottobre e 18 novembre 2020 il Comitato Metodologico ha coordinato le riunioni virtuali durante le quali sono stati definiti i criteri decisionali e adattate o riformulate le raccomandazioni ITAC. Il Comitato Metodologico ha anche presieduto alla votazione delle raccomandazioni da parte del Comitato Scientifico, dei Rappresentati delle Società Scientifiche non-SIE e del rappresentate dei pazienti (sezione CUBE GUIDELINES 2-3), che globalmente nomineremo come “Panel Votante” nel resto del documento.

### Ricerca sistematica dell'evidenza

E' stata condotta una ricerca sistematica dell'evidenza relativa a:

- 1) modelli di valutazione sistematica del rischio (RAM) di TEV
- 2) profilassi del TEV

E' stata considerata la letteratura pubblicata in lingua inglese dal 2010 al 30 giugno 2020 nelle seguenti banche dati: EMBASE, Cochrane, MEDLINE/PubMed.

Nella ricerca al punto 1) sono stati selezionati i record che riportassero un sistema di classificazione/score del rischio di TEV e la sua validazione (AUC, C-statistics, ROC).

Nella ricerca al punto 2) sono stati selezionati gli studi prospettici o retrospettivi di ampie dimensioni eccetto che per la casistica dei pazienti trattati con DOAC, per la quale sono estante accettate anche piccole serie di casi.

### 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 del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG). Nel caso specifico, è stato necessario far riferimento alle indicazioni GRADE-28 (Foroutan 2020) relativamente alla selezione degli strumenti clinici utili a differenziare pazienti a diversi livelli di rischio.

Sulla base delle indicazioni GRADE-28 si definiscono i seguenti LIVELLI della QUALITA' di EVIDENZA a supporto di RAM o di singoli fattori di predizione del rischio tromboembolico:

- ALTA QUALITA': confidenza molto alta che la variazione del rischio associato con il fattore prognostico (la probabilità di eventi futuri nei soggetti con o senza il fattore prognostico) ricada vicino a quella stimata
- MODERATA: confidenza moderata che la variazione del rischio associato con il fattore prognostico (la probabilità di eventi futuri nei soggetti con o senza il fattore prognostico) ricada vicino a quella stimata
- BASSA: limitata confidenza che la variazione del rischio associato con il fattore prognostico (la probabilità di eventi futuri nei soggetti con o senza il fattore prognostico) ricada vicino a quella stimata



- MOLTO BASSA: scarsa confidenza che la variazione del rischio associato con il fattore prognostico (la probabilità di eventi futuri nei soggetti con o senza il fattore prognostico) ricada vicino a quella stimata

La confidenza sopra indicata deriva dalla stima del Rischio di Bias negli studi prognostici e include un'attenta valutazione dell'imprecisione, dell'inconsistenza, dell'indirettività e del bias di pubblicazione.

Il Comitato Metodologico ha formulato adeguatamente i Quesiti Preliminari, volti a definire i Criteri Decisionali comuni alle Raccomandazioni e ha condotto le sopra-indicate revisioni della letteratura mirate alla identificazione sistematica degli “score di rischio tromboembolico” per le diverse categorie di pazienti.

Gli obiettivi della terapia, gli effetti desiderabili e indesiderabili rilevanti e l'incertezza in merito agli esiti sono stati identificati globalmente, mentre per ogni patologia sono state valutate e selezionate le modalità di definizione del rischio tromboembolico. 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 raccolte dal Comitato metodologico durante le riunioni virtuali e successivamente giudicate dai Revisori Esterni e approvate dal Comitato Scientifico nella redazione finale del documento.

La Revisione Esterna è stata condotta al fine migliorare la qualità della linea-guida e di valutare l'applicabilità delle raccomandazioni prodotte. I tre revisori esterni sono stati invitati a fornire commenti estesi per ogni punto di dissenso e proposte di modifica. Il gruppo Metodologico ha apportato le modifiche richieste dai revisori esterni e nuovamente sottoposto la versione modificata della linea-guida al Comitato Scientifico per la ratifica.

A gennaio 2021 il documento è stato sottoposto per revisione finale da parte del Comitato Strategico della Società Italiana di Ematologia.

## Aggiornamento

La Società Italiana di Ematologia e il Gruppo di Sviluppo della presente linea-guida hanno pianificato un aggiornamento annuale della presente linea-guida, alla luce della rapida evoluzione degli strumenti terapeutici disponibili. In particolare si prevede per il 2022 l'aggiornamento delle raccomandazioni. In concomitanza con l'aggiornamento della linea-guida verranno inoltre elaborati appropriati “indicatori espliciti” per consentire il monitoraggio dell'applicazione delle raccomandazioni, in particolare l'aderenza alle 7 raccomandazioni generali.

## Finanziamento

La Società Italiana di Ematologia ha pianificato e condotto il presente progetto senza finanziamenti esterni, né da entità for-profit né da entità no-profit.

## Aderenza indicazioni AIFA, LEA e legislazione italiana

Le Raccomandazioni elaborate sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai LEA.

Laddove sono state formulate indicazioni divergenti da quanto previsto da AIFA sono state evidenziate le divergenze stesse nella formulazione stessa della raccomandazione (pag 50).

## Gruppo di sviluppo della linea-guida<sup>^</sup>

Ruolo	Individuo	Istituzione
<b>Coordinatore</b>	Mariasanta Napolitano	Dipartimento PROMISE, Universitario di Palermo e U.O. di Ematologia, AOU Policlinico
<b>Panel Esperti</b>	Anna Falanga	Unità di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo. Università Milano Bicocca, Dipartimento di Medicina
	Valerio De Stefano	Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma
	Marco Marietta	Unità di Emostasi e Trombosi, Dpt. Oncologia ed Ematologia, Az Ospedaliero-Universitaria, Modena
<b>Gruppo Metodologico</b>	Monia Marchetti *	Unità di Ematologia, Az. Osp. SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria Università Piemonte Orientale
	Massimiliano Panella **	Università Piemonte Orientale

RAPPRESENTANTI DI ALTRE SOCIETA' SCIENTIFICHE E DEI PAZIENTI		
Società Italiana Studio dell'Emostasi e Trombosi (SISSET) e Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)	Marcello Di Niso	Università G. D'Annunzio di Chieti
Federazione Centri per la Diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA)	Alberto Tosetto	UOS Centro Malattie emorragiche e Trombotiche, Divisione di Ematologia, Ospedale S Bortolo, AULSS 8 Berica, Vicenza
Società Italiana di Flebolinfologia (SIFL)	Paolo Tondi	Angiologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma

Pazienti	Alberto Piro#	Palermo, La Spezia
----------	------------------	--------------------

REVISORI ESTERNI	
<b>Sergio Siragusa</b>	U.O. di Ematologia, AOU Policlinico Universitario di Palermo
<b>Francesco Rodeghiero</b>	Fondazione Progetto Ematologia affiliata Ospedale San Bortolo di Vicenza
<b>Roberto Santi</b>	Az. Osp. SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

^se non altrimenti specificato si intendono specializzati in Ematologia e operativi clinicamente come ematologi. §specialista in Angiologia \* specialista in Medicina Interna. \*\*specialista in Igiene Pubblica e operativo come Professore Ordinario di Igiene Pubblica. # docente di Matematica presso Istituto di Istruzione Superiore

## Gestione dei potenziali Conflitti di Interesse

In accordo con il Codice di Condotta Rev 2 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/publicazioni 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 sono state scelte le seguenti raccomandazioni ITAC (Farge 2019) da valutare per adozione, adattamento o integrazione:

- 1) *Primary prophylaxis with LMWH, vitamin K antagonists, or direct oral anticoagulants in ambulatory patients receiving systemic anticancer therapy is not recommended routinely (grade 1B).*
- 2) *Primary prophylaxis with direct oral anticoagulants (rivaroxaban or apixaban) is recommended in patients who are ambulatory who are receiving systemic anticancer therapy at intermediate-to-high risk of TEV, identified by cancer type (ie, pancreatic) or by a validated risk assessment model (ie, a Khorana score  $\geq 2$ ), and not actively bleeding or not at a high risk of bleeding (grade 1B).*
- 3) *In patients treated with immunomodulatory drugs combined with steroids or other systemic anticancer therapies, TEV primary pharmacological prophylaxis is recommended (grade 1A); in this setting, vitamin K antagonists at low or therapeutic doses, LMWH at prophylactic doses, and low-dose aspirin can be used and have shown similar effects with regard to preventing TEV (grade 2C). Values and preferences: subcutaneous injections.*
- 4) *Use of anticoagulation for routine prophylaxis of catheter-related thrombosis is not recommended (grade 1A; values and preferences: bleeding risk with anticoagulants)*
- 5) *We recommend prophylaxis with LMWH or fondaparinux when creatinine clearance is  $\geq 30$  mL/min, or with unfractionated heparin in hospitalised patients with cancer and reduced mobility (grade 1B). In this setting, direct oral anticoagulants are not recommended routinely (guidance).*
- 6) *In patients requiring central venous catheters, we suggest the use of implanted ports over peripherally inserted central catheter lines (guidance)*
- 7) *Primary pharmacologic prophylaxis of venous thromboembolism in patients with a brain tumor who are not undergoing neurosurgery is not recommended (grade 1 B).*
- 8) *In patients with cancer with mild thrombocytopenia with a platelet count is  $> 80$  G/L pharmacological prophylaxis can be used; if the platelet count is below 80 G/L pharmacological prophylaxis can only be considered on case-by-case basis and careful monitoring is recommended.*

In base ai criteri sopra indicati, sono stati selezionati i seguenti Quesiti Clinici:

- 1) Vanno applicati score di rischio del TEV specifici per malattia?
- 2) Come va valutato il rischio emorragico?
- 3) Va rivalutato dinamicamente nel tempo il rischio di TEV?
- 4) Quali pazienti con neoplasie ematologiche sono candidati ad una profilassi primaria del TEV?
- 5) Quale profilassi farmacologica è raccomandata per la profilassi primaria del TEV nei pazienti con neoplasie ematologiche?
- 6) E' indicata la profilassi primaria del TEV associato a catetere venoso centrale?
- 7) E' preferibile il posizionamento di cateteri venosi centrali totalmente impiantabili rispetto a quelli a posizionamento periferico allo scopo di limitare il rischio di TEV associato?
- 8) E' indicata la profilassi primaria del TEV con anticoagulanti orali diretti nei pazienti con mieloma multiplo o linfoma?
- 9) E' indicata la profilassi primaria del TEV con ASA nei pazienti con mieloma multiplo?
- 10) E' indicata una specifica profilassi primaria del TEV nei pazienti che ricevono CAR-T?
- 11) E' indicata la profilassi primaria del TEV nei pazienti con leucemia acuta?
- 12) Quali altre procedure per la prevenzione farmacologica del TEV sono indicate nei pazienti con leucemia acuta linfoblastica in trattamento con asparaginasi?

## Selezione degli esiti

Sia per il clinico che per il paziente gli eventi tromboembolici venosi (TEV) sintomatici sono rilevanti, mentre quelli asintomatici hanno un minore impatto nella pratica clinica. I pazienti con neoplasie ricevono spesso poche informazioni sul rischio di TEV, ma ammettono di essere più interessati alle informazioni sulla loro neoplasia e preferiscono demandare al team clinico il compito di prevenire gli eventi indesiderabili (Etxeandia-Ikobalzeta 2020 Blood Adv). In generale, comunque, i pazienti neoplastici hanno riportato una maggiore avversione al rischio di eventi tromboembolici che a quelli emorragici e sono molto propensi a trattamenti che possano prevenire gli eventi tromboembolici (Etxeandia-Ikobalzeta 2020 Blood Adv).

Sulla base di questi presupposti, il Panel Votante ha indicato la rilevanza (classificazione GRADE) degli esiti suddetti per le decisioni in merito alla profilassi del TEV.

Gli esiti CRITICI per la profilassi del TEV sono:

- 1) Gli eventi tromboembolici venosi sintomatici o fatali
- 2) Gli eventi emorragici maggiori
- 3) Gli eventi emorragici non-maggiori ma clinicamente rilevanti

La ‘fatality rate’ del TEV e dei sanguinamenti maggiori nei pazienti neoplastici è rispettivamente del 14.8% e del 8.9% (Abdulla 2020 Thromb Haemost) mentre nei pazienti con neoplasie ematologiche la ‘fatality rate’ del TEV sembra essere inferiore (4.8%) (Gonzalez 2018) ed in caso di embolia polmonare è pari al 10%. Ciononostante la mortalità degli eventi emorragici, soprattutto intracranici, potrebbe essere elevata nei pazienti con leucemia acuta o linfoma cerebrale (Cornelissen 2020).

La profilassi del TEV con eparina a basso peso molecolare (EBPM) ha dimostrato un lieve miglioramento della sopravvivenza globale dei pazienti neoplastici (HR 0.96; 0.94-0.98 meta-analisi Eck 2019) che non è ad

oggi stata dimostrata con i DOAC. Dal momento che il TEV compete con altre rilevanti cause di morte, nei pazienti con neoplasie maligne è prevedibile che la profilassi del TEV in sé abbia uno scarso impatto sulla OS.

Due studi longitudinali hanno analizzato l'impatto del TEV sulla sopravvivenza dei pazienti con MM (Bradbury 2020 Blood, Zangari 2007 Blood Coagul Fibrinolysis) senza documentare alcun effetto negativo.

Sulla base di questi presupposti, il Panel Votante ha indicato la rilevanza (classificazione GRADE) dei suddetti esiti clinici per le decisioni in merito alla profilassi del TEV.

Gli eventi emorragici fatali e gli eventi di TEV fatali sono stati riconosciuti come esiti IMPORTANTI: la rarità di tali eventi nelle casistiche pone dei limiti statistici al loro impiego per sostenere raccomandazioni di pratica clinica basate sull'evidenza.

I pazienti neoplastici ritengono molto rilevante evitare eventi o farmaci che possano interferire con il programma terapeutico della loro neoplasia (Etxeandia-Ikobalzeta 2020 Blood Adv).

Ritardi o downgrading terapeutici della neoplasia sottostante dovuti ad eventi tromboembolici venosi o emorragici sono esiti RILEVANTI, ma poco documentati nella letteratura, pertanto non utilizzabili per supportare raccomandazioni cliniche.

## Selezione dei benchmark

Non è universale la definizione di “alto” rischio tromboembolico venoso: le linee-guida ACCP raccomandano una profilassi per individui che hanno un rischio di TEV superiore a 3/100 anni-paziente. Tuttavia, le indicazioni alla profilassi del TEV considerano solitamente come pazienti a rischio quelli con Khorana score intermedio-alto, ovvero con incidenza di TEV superiore al 6% a 6 mesi. Sulla base dei due benchmark di cui sopra, il Panel Votante ha concordato una soglia di rischio a 6 mesi del 5%.

Si considera ad alto rischio un paziente per il quale si stima che gli eventi tromboembolici venosi possano verificarsi con una frequenza superiore al 5% in un orizzonte temporale di 6 mesi.

Nei pazienti oncologici in genere la prevenzione del TEV con EBPM (rispetto al placebo ) riporta un “numero di pazienti da trattare per prevenire un evento” (NNT) di TEV pari a 38 (76 per TEV sintomatico) e un “numero di pazienti da trattare per indurre un evento dannoso” (NNH) di 250 (sanguinamenti maggiori) in una popolazione con un rischio tromboembolico intermedio (incidenza cumulativa di TEV di circa il 6%) con un’efficacia relativa di circa il 50% (Barabawi 2019, Eck 2019).

La prevenzione del TEV con DOAC nei pazienti oncologici riporta un NNT di 21 per il TEV e un NNH di 100 per il sanguinamento maggiore e di 120 per i sanguinamenti non-maggiori clinicamente rilevanti (Khorana 2020).

Un rapporto NNH:NNT di 5-6 è stato considerato ampiamente favorevole a supporto della profilassi antitrombotica da tutte le linee-guida relative al paziente oncologico (ASCO, ITAC, NCCN). Inoltre, le linee-guida generali della prevenzione del TEV nel paziente internistico prodotte e regolarmente aggiornate da ACCP considerano una soglia tra NNH (sanguinamenti maggiori) e NNT (TEV sintomatici) di 3 accettabile per indicare o controindicare la profilassi (Kahn 2012). Pertanto, il Panel Votante ha considerato che un rapporto NNH:NNT superiore a 3 sia da considerarsi indicato come soglia decisionale a supporto di un’azione

preventiva anti-trombotica, laddove gli eventi iatrogeni sono valorizzati maggiormente rispetto agli eventi prevenuti.

Si considera accettabile una profilassi farmacologica del TEV che riporti un rapporto NNT per il TEV sintomatico e un NNH per sanguinamenti maggiori > 3

La via di somministrazione della profilassi tromboembolica è rilevante con una preferenza del 60-86% dei pazienti neoplastici per la formulazione orale solo se viene garantita l'equivalenza di efficacia: viene ritenuta accettabile la formulazione parenterale laddove produca un beneficio atteso di almeno 1.2% eventi tromboembolici evitati in più (Etxeandia-Ikobalzeta 2020 Blood Adv).

La formulazione orale della profilassi del TEV è una dimensione rilevante sulla qualità di vita dei pazienti.

## Raccomandazioni generali

Tutte le linee-guida 2019 di prevenzione del TEV (NCCN, ASCO, ITAC, SEOM) raccomandano l'impiego di score di rischio "validati" (RAM) per guidare la decisione di implementare una profilassi farmacologica primaria del TEV. Inoltre, in base alle raccomandazioni GRADE-28 (Foroutan 2020 J Clin Epidemiol) gli strumenti clinici per differenziare gruppi di pazienti con diversi livelli di rischio devono sottostare ad una verifica di qualità. Gli score comunemente utilizzati per verificare la qualità dei RAM sono il QUIPS e il PROBAST.

Il Panel Votante ha pertanto ADATTATO alle neoplasie ematologiche la raccomandazione ITAC all'impiego di RAM per la stima del rischio di TEV. Tuttavia, il Panel ha verificato il valore limitato del Khorana score nella popolazione neoplastica ematologica ed ha pertanto formulato una specifica raccomandazione a selezionare score di rischio specifici per la patologia del paziente, se disponibili. A tale scopo la presente linea-guida riporta i RAM validati disponibili e la loro performance nelle appendici dedicate. Nessuna evidenza diretta supporta l'impiego di RAM specifici per malattia, tuttavia, la "directness" è una dimensione fondamentale della qualità di un RAM secondo le raccomandazioni GRADE-28, pertanto, gli score sviluppati e validati nei pazienti con una specifica patologia, a parità di performance, hanno maggior valore di quelli derivati da popolazioni differenti.

### Quesito G1

Nei pazienti con neoplasie ematologiche (P) è raccomandata l'applicazione di score di rischio clinico per il TEV specificamente validati in questa popolazione (I) rispetto all'applicazione di score generici di TEV (C) nell'intento di prevenire gli eventi di TEV sintomatici (O)?

### Raccomandazione G1

Nei pazienti con neoplasie ematologiche si raccomanda l'applicazione di score di rischio clinico per il tromboembolismo venoso specificamente validati in queste popolazioni di pazienti allo scopo di predisporre l'opportuna profilassi del tromboembolismo venoso.	
POSITIVA CONDIZIONATA	QUALITA' EVIDENZA BASSA

*Astenuti per COI: 0/8*

Dal momento che i pazienti con neoplasie ematologiche hanno già un rischio basale elevato di “eventi emorragici”, l’ulteriore aumento di questo rischio imputabile alla profilassi farmacologica del TEV va assolutamente calibrato al contrapposto esito degli “eventi di TEV sintomatici evitati”. Solo un’accurata identificazione dei pazienti a rischio tromboembolico consente la riduzione del NNT e un aumento del NNH. Gli studi selezionati (vedi strategia di ricerca bibliografica a pagina 111 e riferimenti bibliografici indicizzati G1) riportano consistentemente una migliore performance (sensibilità, specificità, potere predittivo negativo e positivo, ROC, statistica C) degli score di rischio del TEV sviluppati specificamente in popolazioni con linfoma o MM rispetto al Khorana score, validato nella popolazione oncologica generale. I dettagli della performance dei RAM per il linfoma sono riportati a pagina 42, 84 e 85. L’evidenza è costituita da studi retrospettivi, spesso di una singola istituzione e di dimensioni limitate. La qualità dell’evidenza risulta tuttavia moderata (GRADE-28) nelle specifiche aree del linfoma e del MM. Tuttavia, non sono disponibili score predittivi validi del TEV per tutte le neoplasie ematologiche: per i pazienti allotrapiantati, ad esempio, è disponibile un solo score (Martens 2020). Inoltre, gli studi che hanno validato i RAM del TEV nei pazienti ematologici non hanno contestualmente verificato il rischio emorragico. Pertanto la qualità globale dell’evidenza è stata down-gradata a “bassa”.

		GIUDIZI					
<b>Effetti desiderabili</b>	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi	Varia	Non so	
	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti	Varia	Non so	
<b>Effetti indesiderabili</b>							



<b>Qualità delle prove</b>	Molto bassa	<b>Bassa</b>	Moderata	Alta			Nessuno studio
<b>Valori</b>	Importante incertezza o variabilità	Possibile	Verosimilmente nessuna	<b>Nessuna</b>			
<b>Bilancio degli effetti</b>	A favore del confronto	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento	<b>A favore dell'intervento</b>	Varia	Non so
<b>Risorse necessarie</b>	Costi elevati	Costi moderati	<b>Costi e risparmi irrilevanti</b>	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
<b>Qualità delle prove (risorse)</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Nessuno studio</b>
<b>Costo-efficacia</b>	A favore del confronto	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	<b>Non so</b>
<b>Equità</b>	Prob. Riduce l'equità	Riduce l'equità	<b>Nessun impatto sull'equità</b>	Prob. Migliora l'equità	Migliore l'equità	Varia	Non so
<b>Accettabilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	<b>Si</b>		Varia	Non so
<b>Fattibilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	<b>Si</b>		Varia	Non so

L'applicazione di score validati per la stima del rischio trombotico ha un impatto nullo sul consumo di risorse e sull'equità, potendo essere implementato in tutte le strutture sanitarie italiane. Non sono previste limitazioni all'accettabilità dei RAM da parte degli stakeholder. La fattibilità dell'impiego sistematico dei RAM nella pratica clinica può essere parziale laddove il carico lavorativo o i supporti informatici o organizzativi siano inadeguati: i RAM infatti includono informazioni cliniche routinariamente disponibili e richiedono pochi minuti per la loro applicazione. Tuttavia, il Panel Votante ha previsto un audit che verifichi la teorica fattibilità di questo intervento nei centri ematologici italiani.

Gli score di rischio emorragico validati nei pazienti non-neoplastici in terapia anticoagulante, quali l'HAS-BLED, VTE-BLEED, ACCP-BLEED, RIETE, IMPROVE, non sono stati validati nei pazienti con leucemie acute, linfomi o mielomi e/o nel setting della profilassi del TEV, pertanto il Panel Votante ha voluto formulare una specifica raccomandazione contraria al loro impiego in questi pazienti. Al contrario è auspicabile riferirsi alle raccomandazioni per la gestione del TEV nei pazienti piastrinopenici fornite da ISTH (Bannow 2018) e da un recente consensus GIMEMA (Napolitano 2019): in entrambi i documenti viene proposta una soglia di conta piastrinica di 30.000/mmc per identificare i pazienti con controindicazione assoluta a dosi anche profilattiche di anticoagulanti. Pertanto il Panel Votante non ha adottato la soglia di conta piastrinica proposta da ITAC (80.000/mmc) sotto la quale veniva suggerita una gestione personalizzata della profilassi. Vista l'estrema eterogeneità del rischio emorragico nei pazienti con le diverse neoplasie ematologiche, il Panel Votante ha preferito sottolineare la personalizzazione della stima del rischio in tutti i pazienti con neoplasie ematologiche.

#### Quesito G2

Nei pazienti con neoplasie ematologiche (P) è raccomandata l'applicazione di score di rischio emorragico validati in questa popolazione (I) rispetto all'applicazione di score di rischio emorragico specifici (C) nell'intento di prevenire gli eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti (O)?

#### Raccomandazione G2

Si raccomanda di non utilizzare gli score di rischio emorragico validati nella popolazione generale o nei pazienti con neoplasie solide in trattamento anticoagulante per stimare il rischio emorragico nei pazienti con neoplasie ematologiche.	
NEGATIVA FORTE	QUALITA' EVIDENZA MOLTO BASSA

*Astenuti per COI = 0/8*

La raccomandazione è stata giudicata FORTE nonostante l'assenza di evidenza diretta in quanto i potenziali effetti indesiderabili dell'applicazione di score di rischio emorragico inappropriati sono rilevanti: pazienti erroneamente assegnati ad una classe di rischio emorragico elevata possono essere esclusi dalla profilassi primaria del TEV e incorrere in eventi tromboembolici, mentre pazienti erroneamente assegnati ad una classe di rischio emorragico basso possono incorrere in eventi emorragici parzialmente iatrogeni in corso di profilassi antitrombotica primaria. Infatti, tutti gli eventi emorragici riportati in un'ampia coorte di linfomi e leucemie risultava verificarsi in pazienti con piastrinopenia grado 3-4 (Yidiz 2019).

L'evidenza relativa a score di rischio emorragico è disponibile quasi esclusivamente per le neoplasie ematologiche più esposte intrinsecamente a rischi emorragici maggiori o intracranici, ovvero le leucemie acute, in particolare le APL, e i linfomi con localizzazione cerebrale. Tuttavia, anche gli eventi di TEV comportano un rischio emorragico aumentato nei mesi in cui il paziente viene esposto a terapia anticoagulante a dosi terapeutiche, come riportato nei linfomi. L'evidenza selezionata è stata indicizzata come [G2] nella bibliografia, cui si aggiungono le stime della mortalità precoce dei pazienti con APL [P1], che sono prevalentemente emorragiche.

Non sono stati ad oggi validati su larga scala score di predizione del rischio emorragico nei pazienti con neoplasie ematologiche eccetto una recente valutazione di 2397 pazienti con MM trattati con IMiD: eventi di sanguinamento maggiori sono stati riportati nel database SEER-Medicare in 40 pazienti. I fattori di rischio di sanguinamento riportati sono stati un precedente episodio di sanguinamento maggiore (HR 2.88, score +2), l'età anziana (score +2 se età  $\geq$  86 anni; score + 1 se età 76-85 anni) e l'insufficienza renale (HR 1.88, score +1). Lo score così costruito ha dimostrato una modesta predittività (c index 0.66) e una moderata capacità di discriminare il rischio emorragico (HR 3.31, incidenza cumulativa 6% a 12 mesi) nel quarto di pazienti con score  $\geq$ 2 (Li 2020).

Per la APL di seguito si sintetizzano gli studi di predizione di morte emorragica precoce inclusivi di > 500 pazienti:

Referenza	N pazienti	Predittori sanguinamento di in	Predittori unicamente in univariata	Qualità dello studio
Mantha	995	Conta leucocitaria,	blasti circolanti, ECOG	moderata
De la Serna	732	Blasti circolanti, creatinina, coagulopatia	Conta leucocitaria, età,	moderata
Abla	683	Conta leucocitaria, BMI	blasti circolanti, etnia, sottotipo morfologico	moderata

La conta leucocitaria e piastrinica sono risultate predittive degli eventi emorragici precoci severi anche in coorti più recenti (Minamiguchi 2020). La migliore performance predittiva (AUC > 0.80) sulla mortalità emorragica precoce nei pazienti con APL (Zhang 2018) è stata riportata da uno score che include la malattia alla diagnosi dalla recidiva, l'età (cutoff 8 anni), la conta leucocitaria (cutoff  $7 \times 10^9/l$ ), la fibrinogenemia (cutoff 1 g/l), la creatininemia, l'uricemia, albuminemia e le AST. Anche lo score ISTH di coagulazione intravascolare disseminata (Taylor 2001) è stato testato come possibile predittore di mortalità emorragica precoce (Mitrovic 2013) ma ha riportato performance non ottimali, con sensibilità 70% e specificità 64%, in una coorte pediatrica (Rajpurkar 2019).

Una recente pubblicazione (Pastori 2021) ha rilevato una discreta predittività dell'HAS-BLED (statistica C 0.761-0.771) in una coorte nazionale retrospettiva di 399,344 individui con fibrillazione atriale e neoplasie, anche ematologiche (19,148 leucemie; 17,086 linfomi; 13,081 MM). Tuttavia, tale predittività non si può estendere alle dosi profilattiche di anticoagulanti e non può essere applicata nel paziente ricoverato.

La qualità dell'evidenza in base a GRADE-28 è bassa ed essendo disponibile solo per alcune patologie, è stata down-gradata a "molto bassa" per indirectness.

GIUDIZI						
Effetti desiderabili	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi	Varia	Non so
Effetti indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti	Varia	Non so
Qualità delle prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta		Nessuno studio

<b>Valori</b>	Importante incertezza o variabilità	Possibile	<b>Verosimilmente nessuna</b>	Nessuna			
<b>Bilancio degli effetti</b>	<b>A favore del confronto</b>	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Risorse necessarie</b>	Costi elevati	Costi moderati	<b>Costi e risparmi irrilevanti</b>	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
<b>Qualità delle prove (risorse)</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Nessuno studio</b>
<b>Costo-efficacia</b>	A favore del confronto	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	<b>Non so</b>
<b>Equità</b>	Prob. Riduce l'equità	Riduce l'equità	<b>Nessun impatto sull'equità</b>	Prob. Migliora l'equità	Migliore l'equità	Varia	Non so
<b>Accettabilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	<b>Si</b>		Varia	Non so
<b>Fattibilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	<b>Si</b>		Varia	Non so

Alla luce delle variazioni nel tempo dello stato del paziente (performance status, mobilità, sviluppo di eventi trombotici o emorragici), dello stato della malattia e dell'andamento del trattamento (i.e. introduzione di agenti ad alto potenziale trombogenico quali IMiD o asparaginasi) il rischio di TEV può variare (Blau 2015, Lipe 2016, Revelles Penas 2018). Pertanto, il Panel Votante ha fortemente raccomandato una rivalutazione periodica del rischio di TEV.

### Quesito G3

Nei pazienti con neoplasie ematologiche (P) è raccomandata una rivalutazione del rischio di TEV (I) rispetto ad una sola valutazione alla diagnosi (C) nell'intento di prevenire gli eventi di TEV sintomatici e gli eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti (O)?

### Raccomandazione G3

Nei pazienti con neoplasie ematologiche si suggerisce di valutare il rischio di TEV sia alla diagnosi che dopo 6 mesi di trattamento, alla recidiva/progressione e per ogni nuova introduzione terapeutica con potenziale trombogenico.	
POSITIVA CONDIZIONATA	QUALITA' EVIDENZA BASSA

*Astenuti per COI = 0/8*

Gli effetti desiderabili della rivalutazione del rischio di TEV sono rilevanti per quei pazienti nei quali il rischio aumenta a causa di una progressione di malattia o dell'introduzione di farmaci pro-trombotici. Analogamente una rivalutazione del rischio di TEV consente ad alcuni pazienti precedentemente ad alto rischio di sospendere la profilassi antitrombotica. Anche il rischio emorragico varia nel tempo con il risolversi della piastrinopenia e/o dell'ipofibrinogenemia secondaria alla patologia emato-oncologica e al trattamento. L'evidenza indiretta è la variazione del rischio di TEV e di sanguinamento nel tempo, come riportato consistentemente da tutti gli studi di valutazione dell'incidenza di TEV nella popolazione target e nei pazienti oncologici in generale (Gangaraju 2020, Bradbury 2020, Yidiz 2019). Inoltre, l'interruzione della profilassi antitrombotica parenterale risponde ad alcuni valori di preferenza del paziente (Napolitano 2020). Non ci sono studi che

dimostrino risparmi derivanti dalla personalizzazione della profilassi antitrombotica, pertanto non è possibile ipotizzare un risparmio derivante da tale intervento. L'evidenza considerata deriva dalla valutazione temporale del rischio di TEV e di eventi emorragici maggiori, che è consistentemente riportato decrescente nel tempo da tutti gli studi retrospettivi disponibili: la soglia dei 6 mesi è stata applicata in vari studi del MM e dei linfomi per dimostrare come il rischio di TEV si riduca dopo il sesto mese dalla diagnosi.

GIUDIZI							
<b>Effetti desiderabili</b>	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi	Varia	Non so	
<b>Effetti indesiderabili</b>	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti	Varia	Non so	
<b>Qualità delle prove</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta		Nessuno studio	
<b>Valori</b>	Importante incertezza o variabilità	Possibile	Verosimilmente nessuna	Nessuna			
<b>Bilancio degli effetti</b>	A favore del confronto	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Risorse necessarie</b>	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
<b>Qualità delle prove (risorse)</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio
<b>Costo-efficacia</b>	A favore del confronto	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Equità</b>	Prob. Riduce l'equità	Riduce l'equità	Nessun impatto sull'equità	Prob. Migliora l'equità	Migliore l'equità	Varia	Non so
<b>Accettabilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	Si		Varia	Non so
<b>Fattibilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	Si		Varia	Non so

Sulla scorta dei benchmark indicati nella sezione precedente, il Panel Votante ha inoltre confermato la raccomandazione generale ITAC all'impiego di una profilassi primaria nel paziente oncologico in trattamento ambulatoriale che sia ad alto rischio di TEV, i.e. ovvero un rischio stimato superiore al 5% a 6 mesi. Tuttavia, il Panel Votante ha voluto sottolineare il delicato equilibrio tra rischi e benefici della profilassi antitrombotica in alcuni pazienti con neoplasie ematologiche.

#### Quesito G4

Nei pazienti con neoplasie ematologiche ad alto rischio di TEV (P) è raccomandata una profilassi farmacologica del TEV (I) rispetto alla non profilassi (C) nell'intento di prevenire gli eventi di TEV sintomatici (O)?

#### Raccomandazione G4

Nei pazienti con neoplasie ematologiche ad alto rischio di TEV in assenza di alto rischio emorragico si raccomanda una profilassi farmacologica.	
POSITIVA FORTE	QUALITA' EVIDENZA BASSA

*Astenuti per COI = 0/8*

La raccomandazione è stata giudicata FORTE nonostante l'assenza di evidenza di alta qualità a specifico supporto della raccomandazione, essendo prevalentemente evidenza traslata dalla popolazione oncologica generale o di moderata qualità e relativa ad alcune sottopopolazioni emato-oncologiche. La paradigmatica situazione n°2 di GRADE è stata ravvisata, ovvero l'elevato rischio clinico e il costo derivante del TEV nei pazienti con neoplasie ematologiche. Infatti, gli eventi di TEV rallentano e talora limitano il programma terapeutico. Inoltre, l'avvio dell'anticoagulazione a dosaggi terapeutici aumenta sensibilmente il rischio emorragico dei pazienti, che globalmente è superiore a quello della popolazione generale con TEV.

Pur non essendo disponibile una classificazione del rischio emorragico basata sull'evidenza, sulla scorta del benchmark sopra definito del rapporto NNH/NNT superiore a 3, si è ritenuto che gli esiti desiderabili della



profilassi anti-trombotica fossero elevati unicamente nel contesto di pazienti a rischio emorragico non elevato. Per quanto i pazienti oncologici in genere temano maggiormente gli eventi trombotici, nel contesto ematologico risultano altrettanto temibili gli eventi emorragici maggiori.

Il rischio relativo di sanguinamenti maggiori in corso di profilassi EBPM è riportato essere 1.86-1.96 nel paziente oncologico generico (Brunetti 2020, Xin 2020). Tuttavia, il rischio basale di sanguinamenti clinicamente rilevanti in una porzione dei pazienti ematologici è superiore al 8% a 6 mesi, che, a fronte di un NNT di 5, configurerebbe un NNH/NNT superiore a 3. Questo riguarda sottogruppi di pazienti con specifiche patologie, infatti, la profilassi con EBPM è stata condotta, previa adeguata selezione, nei pazienti con PCNSL e con LLA senza aumentare significativamente il rischio di emorragie intracraniche (Rung 2018, Sibai 2020).

GIUDIZI								
<b>Effetti desiderabili</b>	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi	Varia			Non so
<b>Effetti indesiderabili</b>	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti	Varia			Non so
<b>Qualità delle prove</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta	Nessuno studio			
<b>Valori</b>	Importante incertezza o variabilità	Possibile	Verosimilmente nessuna	Nessuna				
<b>Bilancio degli effetti</b>	A favore del confronto	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so	
<b>Risorse necessarie</b>	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so	
<b>Qualità delle prove (risorse)</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta	Nessuno studio			
<b>Costo-efficacia</b>	A favore del confronto	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so	
<b>Equità</b>	Prob. Riduce l'equità	Riduce l'equità	Nessun impatto sull'equità	Prob. Migliora l'equità	Migliore l'equità	Varia	Non so	
<b>Accettabilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	Si	Varia			Non so

<b>Fattibilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	Si	Varia	Non so
--------------------	----	----------	----------	----	-------	--------

L'evidenza disponibile riguarda gli studi di profilassi del TEV, prevalentemente retrospettivi e di singola istituzione, che hanno arruolato unicamente pazienti emato-oncologici a rischio emorragico non elevato o pazienti appartenenti a categorie a rischio emorragico elevato, come le APL e i linfomi con localizzazione cerebrale, ma selezionati in base a ulteriori criteri che riducevano la stima del rischio emorragico.

Il Panel Votante si è dovuto discostare dalla raccomandazione ITAC all'impiego della profilassi anticoagulante orale con rivaroxaban o apixaban nei pazienti ambulatoriali. L'evidenza relativa alla sicurezza di tale approccio nei pazienti con neoplasie ematologiche è infatti ancora del tutto limitato.

#### Quesito G5

Nei pazienti con neoplasie ematologiche ad alto rischio di TEV e candidati a profilassi farmacologica del TEV (P) è raccomandato l'impiego di EBPM (I) rispetto ad altre profilassi farmacologiche del TEV (C) nell'intento di prevenire gli eventi di TEV sintomatici e gli eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti (O)?

#### Raccomandazione G5

Nei pazienti con neoplasie ematologiche ad alto rischio di TEV candidati a profilassi farmacologica, si suggerisce l'impiego preferenziale di EBPM.	
POSITIVA CONDIZIONATA	QUALITA' EVIDENZA MOLTO BASSA

*Astenuti per COI = 0/8*

La profilassi antitrombotica con EBPM ha una dimostrata rilevante capacità di prevenire il TEV nei pazienti oncologici e con neoplasie ematologiche (es. MM) a fronte di limitati rischi emorragici nei pazienti a rischio emorragico standard, mentre mancano dati sufficienti per supportare l'impiego dei DOAC. La mancanza di studi clinici prospettici diretti a valutare l'esito della profilassi primaria del TEV, se non nel contesto del MM (Hadad 2020), rende limitata l'evidenza a supporto della raccomandazione. Sicuramente la necessità di profilassi parenterale per alcuni mesi non ha un impatto univoco sulla qualità di vita dei pazienti, tuttavia, il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili è attualmente favorevole all'impiego di EBPM (Napolitano 2020).

GIUDIZI							
<b>Effetti desiderabili</b>	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi	Varia	Non so	
<b>Effetti indesiderabili</b>	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti	Varia	Non so	
<b>Qualità delle prove</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta		Nessuno studio	
<b>Valori</b>	Importante incertezza o variabilità	Possibile	Verosimilmente nessuna	Nessuna			
<b>Bilancio degli effetti</b>	A favore del confronto	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Risorse necessarie</b>	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
<b>Qualità delle prove (risorse)</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta		Nessuno studio	
<b>Costo-efficacia</b>	A favore del confronto	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Equità</b>	Prob. Riduce l'equità	Riduce l'equità	Nessun impatto sull'equità	Prob. Migliora l'equità	Migliore l'equità	Varia	Non so
<b>Accettabilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	Si		Varia	Non so
<b>Fattibilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	Si		Varia	Non so

La quasi totalità degli studi retrospettivi e prospettici di prevenzione primaria del TEV nei pazienti con leucemie acute, linfomi e MM impiega EBPM nei pazienti che non sono ad elevato rischio emorragico. Tuttavia, gli studi di prevenzione non riportano le dosi e la durata cumulativa della profilassi né riportano periodi di osservazione omogenei e raramente coinvolgono più di una istituzione. La qualità dell'evidenza specifica relativa agli eventi indesiderabili, quali il TEV e i sanguinamenti maggiori, risulta pertanto molto bassa.

Non abbiamo rilevato barriere all'applicabilità della raccomandazione, in quanto le EBPM risultano prescrivibili in accordo con la L 648/96 per la profilassi dei pazienti oncologici ad alto rischio di TEV, ovvero con un rischio cumulativo a 6 mesi superiore al 6% (corrispondente al Khorana score  $\geq 3$ ).

In assenza di un'adeguata evidenza scientifica sull'efficacia della profilassi farmacologica del TEV nei pazienti ricoverati con MM, linfomi o leucemie acute, il Panel Votante ha ADOTTATO la raccomandazione ITAC relativa ai pazienti ricoverati, a sua volta basata sulla più ampia evidenza della profilassi primaria nel paziente internistico ricoverato (vedi anche linee-guida ASH 2018 Shunemann et al.). Di recente uno studio randomizzato ha verificato la sicurezza di un protocollo profilattico con enoxaparina a dosi aggiustate per il peso nei pazienti oncologici ospedalizzati (Zwicker 2020), tuttavia, una tipologia simile di studio non è stata riprodotta nei pazienti emato-oncologici.

#### Quesito G6

Nei pazienti con neoplasie ematologiche ricoverati (P) è raccomandata la profilassi del TEV (I) rispetto alla non profilassi (C) nell'intento di prevenire gli eventi di TEV sintomatici e gli eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti (O)?

#### Raccomandazione G6

Nei pazienti con neoplasie ematologiche ricoverati si raccomanda di effettuare la profilassi del TEV con ENF, EBPM o fondaparinux, se non vi sono controindicazioni.	
POSITIVA CONDIZIONATA	QUALITA' EVIDENZA BASSA

*Astenuti per COI = 0/8*

L'evidenza disponibile sulla prevenzione del TEV nei linfomi include prevalentemente pazienti non ricoverati, con l'eccezione dei linfomi a localizzazione cerebrale, mentre l'evidenza sul rischio e la prevenzione del TEV per i pazienti con leucemie acute deriva principalmente da pazienti ricoverati. Le misure farmacologiche di profilassi primaria del TEV riportate in letteratura, prevalentemente da studi retrospettivi, includono per i ricoverati ENF, EBPM e fondaparinux. La profilassi primaria viene interrotta per soglie di conta piastrinica variabili nei vari studi retrospettivi pubblicati, pertanto la qualità dell'evidenza derivante dal disegno degli studi è stata ulteriormente ridotta.

GIUDIZI							
<b>Effetti desiderabili</b>	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
<b>Effetti indesiderabili</b>	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
<b>Qualità delle prove</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio
<b>Valori</b>	Importante incertezza o variabilità	Possibile	Verosimilmente nessuna	Nessuna			
<b>Bilancio degli effetti</b>	A favore del confronto	Prob. a favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. a favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Risorse necessarie</b>	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
<b>Qualità delle prove (risorse)</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio
<b>Costo-efficacia</b>	A favore del confronto	Prob. a favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. a favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Equità</b>	Prob. riduce l'equità	Riduce l'equità	Nessun impatto sull'equità	Prob. migliora l'equità	Migliore l'equità	Varia	Non so
<b>Accettabilità</b>	No	Prob. no	Prob. si	Si		Varia	Non so
<b>Fattibilità</b>	No	Prob. no	Prob. si	Si		Varia	Non so

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili è stato ritenuto favorevole ma basato su un'evidenza tralata dalla più generale popolazione internistica o oncologica.

Non sono stati ravvisati limiti di fattibilità della suddetta raccomandazione, essendo già parte della pratica clinica corrente in Italia. Infatti, le EBPM risultano prescrivibili in accordo con la L 648/96 per la profilassi dei pazienti oncologici ad alto rischio di TEV, ovvero con un rischio cumulativo a 6 mesi superiore al 6% (corrispondente al Khorana score  $\geq 3$ ).

Infine, il Panel Votante ha adottato la raccomandazione ITAC che escludeva una profilassi primaria del TEV motivata unicamente dalla presenza di un dispositivo venoso centrale, a favore, invece, di una considerazione più ampia che includesse anche le complicanze infettive catetere-relate e l'expertise locale relativo al posizionamento e gestione dei PICC. Tuttavia, il Panel Votante non ha accolto il suggerimento (“guidance”) ITAC a posizionare preferenzialmente cateteri venosi centrali totalmente impiantabili al solo scopo di ridurre il TEV associato a catetere (CRT) in quanto le implicazioni infettivologiche dei diversi tipi di catetere venoso centrale nei pazienti con neoplasie ematologiche sono molto più rilevanti rispetto alla popolazione con neoplasie solide.

### Quesito G7

Nei pazienti con neoplasie ematologiche (P) è raccomandata la profilassi farmacologica del TEV correlato a catetere venoso centrale (I) rispetto alla non applicazione di una profilassi farmacologica (C) nell'intento di prevenire gli eventi di TEV sintomatici e gli eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti (O)?

### Raccomandazione G7

Nei pazienti con neoplasie ematologiche la profilassi farmacologica del TEV correlato a catetere venoso centrale (CRT) non è raccomandata.	
NEGATIVA CONDIZIONATA	QUALITA' EVIDENZA BASSA

*Astenuti per COI = 0/8*

L'incidenza di trombosi venosa correlata a catetere venoso centrale (CRT) inserito in vena periferica (PICC) nei pazienti oncologici è bassa (2.2%; 0.6-3.9%) mentre nei pazienti con neoplasie ematologiche risulta significativa (5.6%;1.2-10%) (Balsorano 2020). Nei pazienti con leucemia mieloide acuta (LAM) le CRT rappresentano circa la metà degli eventi di TEV (Reed 2018 ASH) e hanno una frequenza significativa: uno studio prospettico italiano ha riscontrato un CRT nel 18% dei pazienti adulti con LAM seguiti in fase di



induzione (Del Giudice 2013). Anche nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule emopoietiche allogeniche (alloSCT) le CRT sono frequenti: si evidenziano nel 9% dei portatori di PICC (Marigiò 2020). Un ampio studio australiano ha di recente riportato un'incidenza di CRT in 1000 line-days di 0.61 nei pazienti con LAM (472 cateteri), 0.61 nei pazienti con leucemia promielocitica (APL) (93 cateteri), 0.54 nelle ALL (137 cateteri), 0.69 nei linfomi non-Hodgkin (1002 cateteri), 0.90 nei pazienti con linfoma di Hodgkin (HL) (142 cateteri) e nessun evento in 457 cateteri impiantati in pazienti con MM (Ellis 202). La tipologia di PICC impiantato (doppio lume) sembra condizionare la frequenza di CRT nei pazienti con neoplasie ematologiche (Scrivens 2020): l'incidenza di CRT per 1000 catheter-days risulta essere di 0.31 per i PICC Groshong, 1.37 per i PICC BioFlo, 0.49 per i PowerPICC Solo e 1.48 per gli ARROW ( $p=0.002$ ). Tuttavia, lo studio non ha condotto un'analisi multivariata che considerasse il maggior rischio trombotico legato all'età e al maggior body-mass-index nei pazienti assegnati a BioFlo e Arrow.

Una revisione dell'evidenza del rischio trombotico correlato a PICC ha identificato 5 meta-analisi (>31 studi inclusi) che hanno documentato un aumento relativo delle CRT da 2 (rispetto ai CVC non tunnelizzati) a 5.5 volte (rispetto ai CVC totalmente impiantabili, PORT) (Chopra 2013, Jang 2020, Shaeers 2020, Charny 2018, Mavrounidis 2020). Un ampio studio australiano ha di recente riportato un HR di CRT di 22.2 (2.9-170.6) a sfavore del PICC in una coorte di 3130 pazienti (1414 pazienti con neoplasie mieloidi o linfoidi e 328 SCT, 4920 linee venose centrali impiantate di cui 3564 PICC), con un aumento specifico per i LH, i tumori germinali e dell'esofago (Ellis 2020). All'analisi multivariata gli unici due predittori di CRT risultavano il numero di CVC posizionati in precedenza, il tipo di dispositivo (PICC) e l'età (minori eventi nelle fasce di età più avanzate). Globalmente la porzione di CRT sintomatiche è stata di circa il 25% (Chopra 2014)

Né il materiale né il disegno non-standard dei CVC e dei PICC è risultato aumentare il rischio trombotico in una recente meta-analisi (Slaughter 2020). I livelli di D-dimero prima del posizionamento del PICC sono stati verificati in una coorte di pazienti con neoplasie ematologiche (28,464 giorni-catetere) ma le due soglie di D-dimero di 0.55 mg/l e 1.1 mg/l hanno riportato delle capacità predittive scarse con AUC ROC di 0.549 e 0.532, una sensibilità inferiore al 70% e una specificità inferiore al 62% (Kang 2020).

Il Michigan Risk Score for PICC-related Thrombosis considera la presenza di neoplasia attiva, eventi tromboembolici venosi pregressi, il numero di vie del PICC, la contestuale presenza di un altro CVC in sede, e la leucocitosi ( $>12.000/\text{mcl}$ ). Questo RAM è stato validato in una coorte di 23,010 pazienti e ha riportato ottimi OR (da 1.68 a 5.20 delle classi di rischio II—III-IV rispetto alla classe I) ma includeva meno del 10% di pazienti neoplastici (Chopra 2017).

L'evidenza specifica del CRT per la popolazione con leucemia acuta include una meta-analisi dedicata alla popolazione pediatrica (Charny 2018), due studi randomizzati italiani e varie casistiche retrospettive (Refaei 2016). Nel primo studio randomizzato di 93 LAM dell'adulto (Picardi 2018 Clin Leuk Lymph Myel) le CRT sintomatiche sono nettamente inferiori nei pazienti assegnati al PICC (2.1% vs 10.6%). Ugualmente, nello studio randomizzato di 152 leucemie acute in terapia di induzione (Cerchio 2016 EHA) un evento di CRT si è manifestato nel 10.5% dei pazienti con PICC rispetto al 26% dei pazienti con CVC. Al contrario, in un'ampia serie retrospettiva di 663 pazienti con LA è stato osservato CRT nel 11.7% dopo PICC (1.9/1000 giorni-catetere) rispetto al 6.5% degli altri pazienti con CVC (pari a 0.5/1000 giorni-catetere). La maggioranza dei CRT nei pazienti con LA è stata osservata in pazienti che non erano al momento in profilassi anti-trombotica. Nei pazienti con APL il rischio di CRT risulta particolarmente aumentato fino ad oltre il 30%, nettamente superiore a quello del 4-6% rilevato nei pazienti con LA non-APL (Grisariu 2013): gli eventi sono stati associati a pazienti con conte piastriniche superiori.

Nei pazienti con linfoma o mieloma sottoposti a trapianto di staminali autologhe il CRT è un evento raro presentandosi nel 6.3% dei pazienti ma essendo sintomatico solo nel 32% dei casi (Hegerova 2018) e senza un impatto negativo sulla sopravvivenza: gli eventi tromboembolici precedenti sono gli unici predittori dello sviluppo di TEV identificati in questo setting.

La profilassi farmacologica del TEV ha dimostrato di ridurre il CRT del 67% in una metanalisi di 13 studi randomizzati (Kahale 2018 Cochrane Syst Rev) e di ridurre la mortalità globale del 42% nei pazienti neoplastici con CVC (Lv 2018), tuttavia, una recente revisione sistematica relativa alla popolazione pediatrica non ha dimostrato alcuna efficacia protettiva della profilassi farmacologica del CRT (Pelland-Marcotte 2020 Cochrane Syst Rev). Ugualmente, un piccolo studio prospettico italiano (Del Giudice 2013) non ha evidenziato

una minore incidenza di CRT nei pazienti che erano in profilassi con EBPM 100 UI/Kg/die per 7 giorni dopo il posizionamento o la rimozione del CVC. Numerosi studi invece evidenziano come gli eventi di CRT si verifichino in corso di infezioni sistemiche o all'exit site (Del Giudice 2013). Inoltre, la profilassi farmacologica del TEV ha evidenziato un aumento non statisticamente significativo del 43% dei sanguinamenti maggiori nella popolazione oncologica con CVC (Kahale 2018 Cochrane Syst Rev). Nella fase di ripresa ematologica post-chemioterapia la profilassi eparinica si è dimostrata sicura in una piccola casistica di APL (Grisariu 2013).

La gestione appropriata del CVC da parte di personale infermieristico esperto riduce drammaticamente gli episodi di occlusione, solitamente legati a CRT (Pan 2019). Il CRT tuttavia è raramente causa di rimozione del catetere e raramente è associato a TEP.

Infine, i PICC hanno documentato una riduzione significativa degli eventi infettivi catetere-correlati del 62% nella popolazione oncoematologica (Mavrounidis 2020 Heart & Lung) come confermato anche negli studi randomizzati dedicati alle leucemie acute (5% vs 19%; Cerchione 2016, Picardi 2018).

L'expertise condiziona in modo rilevante la frequenza di eventi di disfunzione dei PICC e eventi infettivi catetere-relati, pertanto, il Panel Votante ha considerato che la scelta del tipo di CVC nei pazienti con neoplasie ematologiche andasse istanziata sulla base non solo del rischio di TEV, ma anche della patologia, del rischio infettivo e dell'expertise locale nel posizionamento e nella gestione dei dispositivi venosi centrali. Queste raccomandazioni sono anche in linea con quelle del BCSH (Watson 2015). Il Panel Votante pertanto non ha adottato la raccomandazione ITAC che raccomanda la scelta di cateteri tunnellizzati nella popolazione oncologica.

GIUDIZI						
<b>Effetti desiderabili</b>	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi	Varia	Non so
<b>Effetti indesiderabili</b>	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti	Varia	Non so

<b>Qualità delle prove</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta	Nessuno studio		
<b>Valori</b>	Importante incertezza o variabilità	Possibile	Verosimilmente nessuna	Nessuna			
<b>Bilancio degli effetti</b>	A favore del confronto	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Risorse necessarie</b>	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
<b>Qualità delle prove (risorse)</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta	Nessuno studio		
<b>Costo-efficacia</b>	A favore del confronto	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Equità</b>	Prob. Riduce l'equità	Riduce l'equità	Nessun impatto sull'equità	Prob. Migliora l'equità	Migliore l'equità	Varia	Non so
<b>Accettabilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	Si	Varia		Non so
<b>Fattibilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	Si	Varia		Non so

## Profilassi del TEV nei pazienti con MIELOMA MULTIPLO

I pazienti con mieloma multiplo (MM) hanno un rischio tromboembolico che risultava aumentato di oltre 9 volte rispetto alla popolazione generale nelle casistiche precedenti al 2010 (Kristinson SY 2010, Carrier 2011), ma che risulta ulteriormente aumentato nelle casistiche più recenti per l'incrementato impiego di IMiD, con un'incidenza cumulativa del 7-15% nei primi 6-12 mesi di trattamento (Schoen 2020, Bradbury 2017, Bradbury 2020). Il 15-30% degli eventi riportati sono rappresentati da un'embolia polmonare (TEP). Per quanto gli IMiD contribuiscano a ridurre la mortalità precoce (entro 12 mesi dall'avvio del trattamento) dei pazienti con MM, gli eventi tromboembolici in sé predicono un rischio di mortalità entro 6 mesi di oltre 2 volte superiore (Schoen 2020). Tuttavia, sono principalmente gli eventi arteriosi a determinare un peggioramento della sopravvivenza dei pazienti con MM.

Nella pratica clinica (studio MELISSE, osservazionale prospettico, Francia) è stata osservata una notevole discrepanza tra il numero di fattori di rischio tromboembolico stimato dai clinici e il rischio IMWG (Leleu 2013, Chalayer 2020): il 47% dei pazienti vengono definiti a basso rischio dal clinico, mentre meno del 15% appartengono alla classe di rischio basso secondo IMWG e solo il 40% dei pazienti che i clinici stessi riconoscono a rischio intermedio/alto ricevono profilassi con EBPM (Chalayer 2016). Ugualmente, una bassa prescrizione di EBPM in pazienti con numerosi fattori di rischio tromboembolico è stata riportata in un recente studio italiano (Calafiore 2020) e uno statunitense (Backer 2019). Questo rispecchia anche la scarsa aderenza alle linee guida per la profilassi del TEV già rilevata in oncologia (Bernstein 2018, Matzdorff 2015), ma anche una scarsa fiducia dei clinici negli score di rischio tromboembolico proposti dalle linee guida.

### Score di rischio di TEV

Il Comitato Metodologico ha effettuato una ricerca sistematica dei RAM-TEV nei pazienti con MM e identificato 4 score:

- 1) Palumbo/IMWG → score NCCN (Palumbo modificato)
- 2) IMPEDE TEV

3) SAVED

4) Khorana score

Lo score proposto da Palumbo nel 2008 è stato sviluppato in un trial clinico con IMID ed è stato estensivamente adottato (IMWG, NCCN) per guidare l'intensità della profilassi tromboembolica senza ricevere per molti anni una validazione esterna. Solo di recente studi caso-controllo, di coorte e randomizzati prospettici hanno riportato un'inadeguata predittività dello score originale o NCCN-adattato (Backer 2019, Bradbury 2017, Alfonzo 2019, Li 2019). Solo alcuni dei fattori predittivi considerati hanno ricevuto una validazione in sé stessi, principalmente età e scompenso cardiaco, mentre l'uso (ormai raro) delle antracicline aumenta il rischio solo del 20% (Li 2019). La rilevanza della concomitante terapia con ESA è invece eterogenea (Chalayer, Galli 2014, Leleu 2013, Knight 2015).

Allo scopo di migliorare la predittività degli eventi tromboembolici, di recente sono stati sviluppati altri due score specifici per i pazienti con MM: lo score SAVED, sviluppato specificamente nei pazienti trattati con IMID, e lo score IMPEDE TEV. Lo score SAVED identifica un gruppo a basso rischio (score <2) che sviluppa TEV a 6 mesi nel 7% vs 12% dei casi (Li 2019). Lo score SAVED è di recente sviluppo e non ha ancora ricevuto validazioni esterne, ma ha evidenziato un'elevata specificità, ovvero la capacità di limitare il numero di pazienti inutilmente destinati ad una profilassi perché assegnati ad una classe di rischio elevata. Lo score IMPEDE TEV (Sanfilippo 2017 Eur J Hematol), invece, è stato sviluppato in una coorte di oltre 4000 individui assistiti dal VA ed è stato validato in una altrettanto numerosa coorte del SEER, ma ha ricevuto altre 5 validazioni esterne di 210, 177, 107, 112 e 575 pazienti (Covut 2019, Chalayer 2020, Alfonzo 2019, Calafiore 2020, Covut 2021). Lo score consente di discriminare pazienti a basso rischio (score 0-3) che riportano un rischio di TEV (sintomatico) a 6 mesi del 3.3% (2.5-4%), a rischio intermedio (score 4-7) che presentano invece un rischio TEV del 8.3% (7-10%), oppure ad alto rischio che presentano un rischio TEV del 15.2%. IMPEDE TEV include anche item di riduzione del rischio dipendenti dalla profilassi tromboembolica in corso e ha dimostrato una migliore capacità discriminante rispetto agli altri score disponibili, in particolare una migliore sensibilità. Il confronto diretto tra IMPEDE TEV e IMWG ha sempre riportato performance migliori per IMPEDE TEV (Alfonzo, Sanfilippo 2017, Sanfilippo 2019, Calafiore 2020).

Infine, il Khorana score nel setting dei pazienti con MM ha evidenziato uno scarso potere predittivo (Sanfilippo 2017).

RAM	N pazienti	TEV 6-mo	TEV basso rischio <sup>^</sup>	TEV alto rischio <sup>^</sup>	c- index	Rischio relativo	Sensibilità specificità
<b>Khorana</b>	2874 §	58	6.0%	5.6% §	0.51	0.92 (0.67-1.26) Khorana score intermedio 0.82 (0.11-6.29) Khorana score alto	50%, 47%
<b>IMWG/NCCN</b>	2397 & 1251 6526 valid	87 107	8%	9%	0.51 <sup>^^</sup>	HR 1.21 p 0.17	45%, 57% 56%, 49%
<b>IMPEDE TEV</b>	4805 + 4473 616 valid	58 91	3.3%	8.3% interm 15.2% high	0.66 (0.63- 0.70)	HR 1.20 (1.15-1.24) per ogni punto aggiuntivo dello score	74%, 55% 85%, 43%
<b>SAVED</b>	2397 & 1251	87	7%	12%	0.61 (0.57- 0.64) <sup>^^</sup>  <sup>^^</sup>	HR 1.85 p =0.01	40%, 72%

<sup>^</sup> incidenza cumulativa /1000 a 6 mesi <sup>^^</sup> dati della coorte SEER (Li 2019) ma confermati da analisi con esclusione dei 300 pazienti in terapia anticoagulante: HR 1.34 p=0.04 e c-index 0.52. I risultati sono stati confermati nella coorte di validazione esterna VA: HR 1.41 p =0.07 c-index 0.54 ed escludendo pazienti anticoagulati HR 1,42 p=0.01 c-index 0.54 (Li 2019). In una piccola coorte di 107 pazienti riportata solo in abstract (Alonzo 2019) l'AUC della curva ROC risulta 0.669. <sup>^^^</sup>Lo studio randomizzato Myeloma XI (Bradbury 2017, Bradbury 2020) riportano un'incidenza cumulativa di TEV del 11% a un anno nonostante profilassi con ASA nel 40% e con LWMH nel 40%. <sup>^^^</sup> Il performance dello score SAVED risulta confermata nella coorte esterna di validazione VA: HR 1.98 p =0.01 c-index 0.60 (0.54-0.64). Nel sottogruppo di 2097 pazienti non anticoagulanti il c-index si è confermato 0.60 HR 1.68 p=0.01. Indici di performance confermati nella coorte VA anche selezionando solo gli eventi di TEV con ricovero, solo gli eventi tromboembolici polmonari o agli arti inferiori o includendo i pazienti nell'analisi anche i pazienti con età inferiore ai 65 anni.

§ coorte retrospettiva VA: 19 pazienti ad alto rischio e 1371 a basso rischio. Frequenze di TEV a 6 mesi riportate accorpando rischio alto e intermedio. Il Khorana score non predice TEV alla multivariata, mentre esposizione a IMiD, precedente TEV e warfarin predicono TEV (Sanfilippo 2018 abstract ASCO).

## Profilo di evidenza secondo GRADE

RAM	N <sup>^</sup>	Disegno	RoB	Indirectness	Inconsistenza	Imprecisione	Bias di pubblicazione	Certezza dell'effetto
<b>Khorana score</b>	1	retrospettivi	NS	S**	na	NS	U	bassa
<b>IMWG</b>	5	registro, caso-controllo, RCT	NS	NS	NS	NS	U	moderata
<b>IMPEDE</b>	5	Retrospettivo + registro	NS	NS	NS	NS	U	alta
<b>SAVED</b>	1	registro	NS	NS*	na	NS	U	moderata

D = detected; U = undetected. S = rischio serio; NS = rischio non serio

<sup>^</sup> studi/coorti \*sviluppato specificamente in coorti con MM real-life (registro SEER e VA) ma limitate ai pazienti in IMID e con > 65 anni: questa limitazione alla directness non è stata tuttavia giudicata un rischio serio, dal momento che la maggioranza dei pazienti con MM ha più di 65 anni ed è in trattamento con IMID \*\* non è stato sviluppato in una coorte che includesse pazienti con mieloma multiplo, si riportano i dati dell'unica coorte di validazione esterna di oltre 2000 pazienti con MM

E' possibile pertanto concludere che sono disponibili RAM di moderata-alta qualità per la stima del rischio di TEV nei pazienti con MM.

## Profilassi tromboembolica con DOAC

Il Comitato Metodologico ha valutato l'evidenza a supporto della raccomandazione ITAC che suggerisce l'adozione di apixaban e rivaroxaban per la profilassi del TEV nel paziente oncologico ambulatoriale ad alto rischio. Sono state valutati 3 tipi di evidenza:

- 1) Studi randomizzati (e meta-analisi) di DOAC versus placebo in prevenzione primaria del TEV in pazienti ambulatoriali
- 2) Studi randomizzati di DOAC versus EBPM in prevenzione primaria del TEV in pazienti ambulatoriali
- 3) Casistiche specifiche di prevenzione primaria con DOAC nei pazienti con MM



Sono disponibili due studi randomizzati di prevenzione primaria del TEV in pazienti oncologici ambulatoriali: gli studi AVERT e CASSINI hanno randomizzato globalmente 1415 pazienti neoplastici ma solo 7 pazienti con MM a ricevere apixaban o placebo. Eventi di VTE sintomatico a 6 mesi si sono osservati nello 3.38% dei pazienti profilassati con una rischio relativo di 0.58 (95% CI; 0.29-1.13) non statisticamente significativo. Tuttavia, se si considerano unicamente gli eventi occorsi durante il trattamento (“on-treatment study period”) gli eventi di VTE sintomatici risultano dello 0.98% con una riduzione significativa del rischio a 0.25 (95% CI; 0.08-0.84). Eventi di sanguinamento clinicamente rilevante sono stati riportati nel 4.2% dei pazienti durante la profilassi con DOAC, corrispondenti ad un aumento non statisticamente significativo del rischio rispetto a placebo (1.28; 95% CI 0.74-2.20) (Li JTH 2020).

Non sono disponibili studi randomizzati che confrontino DOAC e EBPM nella profilassi primaria dei pazienti oncologici ambulatoriali. Nei pazienti internistici, 2 studi di 995 pazienti totali hanno riportato riduzioni non significative degli eventi di VTE (RR 0.82; 95% CI 0.50-1.32) e incremento non significativo di sanguinamenti maggiori (RR 2,32; 95% CI 0.96-5.59) con i DOAC (Zeng 2019).

Una revisione sistematica relativa all’impiego dei DOAC nei pazienti con MM (riportata in tabella) ha evidenziato pochi studi di massimo 104 pazienti e globalmente 4 eventi di TEV in 263 pazienti profilassati (1.5%).

Globalmente l’evidenza è stata giudicata troppo limitata per produrre una raccomandazione di estensione anche al MM della raccomandazione ITAC su apixaban e rivaroxaban. Inoltre è stata considerata l’inapplicabilità della profilassi primaria con apixaban in base alla scheda tecnica italiana in corso.

Studio	Numero pazienti	DOAC impiegati	Risultati	
Campos Cabrera 2018 (ASH)	5	Rivaroxaban 10 mg (pazienti in terapia con lenalidomide)	0 TEV	
Piedra 2019 (ASH)	45	Rivaroxaban (pazienti in terapia di induzione con carfimizomib e lenalidomide)	1 TEV	2.2% vs 16% (16/97) ASA

Sayar 2019	14	DOACs (MM recidivate/refrattari in terapia con lenalidomide)	1 TEV	vs 7/128 (ASA)
Pegourie 2019 (Myelaxtat)	104	Apixaban (IMID , inclusi 11 pazienti prima linea)	2 vts	off-apixaban^
Storrar 2019	70	Apixaban (IMID prima linea)	0 TEV	@
Man (JTT 2017)	25	DOAC	0 TEV	§
Cornell 2020	50	Apixaban (IMID: lenalidomide o pomalidomide) – fase IV – 6 mesi osservazione	0 TEV	3 sanguinamenti clinicamente rilevanti non-maggiori 1 drop per allergia
TOTALE	313		4	

Il Panel ha confermato l'esclusione ITAC di apixaban e rivaroxaban nella profilassi primaria del TEV dei pazienti con MM.

## Quesito M1

Nei pazienti con mieloma multiplo ad alto rischio di TEV e pertanto candidati a profilassi farmacologica primaria del TEV (P) è raccomandato l'impiego di apixaban e rivaroxaban (I) rispetto all'applicazione dell'EBPM (C) nell'intento di minimizzare gli eventi di TEV sintomatici e gli eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti (O)?

## Raccomandazione M1

Attualmente le evidenze a supporto dell'efficacia e della sicurezza di apixaban e rivaroxaban per la prevenzione primaria del TEV nei pazienti con Mieloma Multiplo è troppo limitata. Pertanto il Panel suggerisce di impiegare EBPM rispetto ad apixaban or rivaroxaban per la prevenzione primaria del TEV nei pazienti con Mieloma Multiplo ad alto rischio di TEV	
NEGATIVA CONDIZIONATA	QUALITA' EVIDENZA MOLTO BASSA

Non sono state ravvisate limitazioni all'applicabilità della raccomandazione, in quanto l'impiego delle EBPM in profilassi primaria è autorizzato in Italia per i pazienti oncologici ad alto rischio (rischio cumulativo > 6% a 6 mesi, corrispondente a Khorana score > = 3), mentre non è autorizzato l'impiego di apixaban o rivaroxaban per la profilassi primaria in pazienti ambulatoriali senza fibrillazione atriale.

### Profilassi tromboembolica con ASA

L'iniziale dimostrazione di una riduzione dal 14% al 5% degli eventi tromboembolici nei pazienti profilassati con ASA<sup>1</sup> è stata dimostrata da due studi clinici prospettici (Rajkumar 2006, Palumbo 2007) e una bassa frequenza di eventi (1.2% EBPM e 2.3% ASA, ns) è stata dimostrata anche nel sotto-studio dedicato al confronto ASA vs EBPM in pazienti trattati con lenalidomide (Larocca 2012), che tuttavia escludeva i pazienti ad alto rischio tromboembolico. Anche una recente meta-analisi (Zoppellaro 2018) riporta una notevole efficacia protettiva dell'ASA rispetto all'assenza di profilassi (OR 0.2; 0.07-0.61). Infine, uno studio di coorte molto ampio (Blau 2015) ha documentato gli eventi tromboembolici in 2164 pazienti con RRMM in terapia con lenalidomide: 1529 avevano ricevuto profilassi (36.5% ASA, 7% altri antiaggreganti piastrinici, 25% EBPM, 5% warfarin). L'incidenza di eventi tromboembolici nei pazienti profilassati è risultata più bassa rispetto ai pazienti non profilassati (1.64/1000 patient-month), confermando l'efficacia protettiva sia dell'ASA (0.686/1000 pazienti-mese, RR 0.42, p=0.003) che della EBPM (0.636/1000 pazienti-mese, RR 0.39, p=0.004). L'incidenza di eventi tromboembolici è stata minima nei pazienti in warfarin.

Al contrario, un'elevata incidenza residua di eventi tromboembolici in corso di profilassi con ASA è stata riportata in corso di IMID da altre fonti di evidenza:

- 1) La meta-analisi di Carrier 2011 riporta un'incidenza di TEV del 2.1% nei NDMM esposti a IMID, pari a 0.9 eventi per 100 patient-cycles, nonostante l'ASA
- 2) La meta-analisi di Al-Ani 2016 di 1126 pazienti trattati con lenalidomide riporta un rischio trombotico cumulativo >10%, pari a 1.5 eventi per 100 patient-cycles, nei pazienti profilassati con la sola ASA

---

<sup>1</sup> ASA a basse dosi: 100 mg

- 3) Un ampio studio di coorte inclusivo di oltre 4800 pazienti trattati con IMiD non ha dimostrato un ruolo protettivo dell'ASA dopo aggiustamento per i fattori di rischio tromboembolico noti (Sanfilippo 2019, Sanfilippo 2017)
- 4) Due studi prospettici randomizzati di ampie dimensioni, lo studio Myeloma IX (1936 pazienti) e Myeloma XI (4358 pazienti), hanno consentito di verificare che la profilassi dei pazienti in base allo score IMWG ha portato a introdurre una strategia farmacologica preventiva in oltre l'80% dei pazienti (87% dei pazienti ad alto rischio e 79% dei pazienti a basso rischio) nel Myeloma XI rispetto al 22.3% del Myeloma IX. Oltre la metà (60%) dei pazienti profilassati ha ricevuto EBPM e il 30% ASA. Tuttavia, a parità di trattamento IMiD-based, nella coorte con ampia adozione della profilassi (Myeloma XI) si è osservata una riduzione degli eventi di TEV solo del 2.8%-5.3%, che verosimilmente deriva dall'insufficiente adozione di profilassi eparinica e/o dall'insufficiente efficacia protettiva della profilassi con ASA.
- 5) Nello studio osservazionale MELISSE (52 centri IFM) sono stati registrati 524 pazienti con MM in trattamento con IMiD (59% ASA, 17% EBPM, 15% no profilassi): l'incidenza cumulativa di TEV è stata pari al 6% a 12 mesi e non è risultata significativamente ridotta dalla profilassi (Lelu 2013).

La profilassi con EBPM ha riportato una migliore efficacia preventiva rispetto all'ASA in alcuni studi anche se non sempre questa differenza si è associata a differenze statisticamente o clinicamente significative (Larocca 2012, Palumbo 2011, Al-Ani 2016). Pertanto European Myeloma Network nel 2015 ha consentito la profilassi con la sola ASA 100 mg nei pazienti a basso rischio (0-1 fattori di rischio individuali o correlati alla malattia) oppure dopo 4 mesi di profilassi eparinica. Solo di recente è stata presentata in forma di abstract una network meta-analysis che ha confrontato 4 modalità di profilassi farmacologica primaria del TEV nei pazienti con MM in trattamento con IMiD: sulla base dei dati provenienti da 11 studi clinici arruolanti 2776 pazienti è stato possibile desumere un rank di efficacia a favore dell'EBPM, seguita dall'ASA (Haddad ISTH-2020).

Il Panel Votante ha pertanto adottato la raccomandazione ITAC all'impiego di ASA rimodulandola al fine di sottolineare l'inconsistenza dell'evidenza a supporto del suo potere preventivo degli eventi tromboembolici.

## Quesito M2

Nei pazienti con mieloma multiplo a basso rischio di TEV (P) è raccomandato l'impiego di profilassi primaria con ASA a basse dosi (I) rispetto a nessuna profilassi (C) nell'intento di minimizzare gli eventi di TEV sintomatici e gli eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti (O)?

## Raccomandazione M2

Nei pazienti con Mieloma Multiplo a basso rischio tromboembolico alla diagnosi o alla rivalutazione si suggerisce di considerare una profilassi farmacologica del TEV con ASA a basse dosi.	
POSITIVA CONDIZIONATA	QUALITA' EVIDENZA BASSA

Il buon profilo di sicurezza, la modalità di somministrazione e la parziale efficacia dell'ASA a basse dosi nei pazienti con MM rende questo intervento applicabile nella pratica clinica corrente.

GIUDIZI								
<b>Effetti desiderabili</b>	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so	
<b>Effetti indesiderabili</b>	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so	
<b>Qualità delle prove</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio	
<b>Valori</b>	Importante incertezza o variabilità	Possibile	Verosimilmente nessuna	Nessuna				
<b>Bilancio degli effetti</b>	A favore del confronto	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento		A favore dell'intervento	Varia	Non so

<b>Risorse necessarie</b>	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	<b>Non so</b>
<b>Qualità delle prove (risorse)</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Nessuno studio</b>
<b>Costo-efficacia</b>	A favore del confronto	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	<b>Non so</b>
<b>Equità</b>	Prob. Riduce l'equità	Riduce l'equità	<b>Nessun impatto sull'equità</b>	Prob. Migliora l'equità	Migliore l'equità	Varia	<b>Non so</b>
<b>Accettabilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	Si		Varia	<b>Non so</b>
<b>Fattibilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	Si		Varia	<b>Non so</b>

## Profilassi del TEV nei pazienti con LINFOMA

I pazienti con linfoma hanno un rischio di TEV molto variabile a seconda dell'istotipo: i più recenti studi di registro riportano un'incidenza iniziale di TEV inferiore a 2/1000 pazienti-anno nei linfomi indolenti ma di 27.7/1000 nei DLBCL e di 41.1/1000 nei linfomi di Hodgkin, prevalentemente quelli in stadio avanzato (Scandinavian Thrombosis and Cancer Cohort 2017, Borchmann 2019). Il rischio relativo rimane nettamente superiore alla popolazione generale per molti anni (Strongman 2019 Lancet) riducendosi progressivamente nel tempo (Gade 2018, Lund 2015). Il rischio tromboembolico è particolarmente persistente nei pazienti sottoposti ad alloSCT con un'incidenza cumulativa del 8% a 10 anni (OR 4.61) e un rischio aumentato nei pazienti con elevato BMI e cGVHD (Gangarajau 2019).

I pazienti con PCNSL hanno un rischio particolarmente incrementato di TEV, pari al 13.6% a 12 mesi nei dati recentemente riportati per 992 pazienti seguiti dal California Cancer Registry (Mahajan 2020 Leuk Lymphoma). Il rischio di TEV risulta ulteriormente aumentato nei periodi di esposizione a chemioterapia e a radioterapia (Mahajan 2020), nei periodi di sospensione della profilassi tromboembolica (Rund 2018) e di peggioramento del performance status (Rund 2018), ma la mortalità intraospedaliera dei pazienti, pari al 9.8%, non viene ulteriormente aumentata dall'occorrenza di un episodio di TEV senza TEP. La localizzazione delle trombosi è frequente agli arti superiori (1.6% a 12 mesi, 15 a 3 mesi) soprattutto nei portatori di CVC (Poh 2019 ASH).

La mortalità dei pazienti con TEP è del 10%, sovrapponibile a quella della popolazione generale (Shalaby 2019 ASH), tuttavia, ogni evento tromboembolico comporta un rischio di sanguinamento maggiore in corso di terapia anticoagulante del 20% a 12 mesi (12.4% gastroenterico e 1.7% intracranico), e un aumento della mortalità generale e della mortalità per linfoma (Poh 2019 ASH, Ayyappan 2016). Questo, in parte spiega perché il rischio di sanguinamenti clinicamente rilevanti è aumentato a 13/1000 persone-anno nei DLBCL e, in entità minore, nei linfomi di Hodgkin (Gade 2018). In particolare, nei pazienti con PCNSL, i sanguinamenti maggiori si verificano nel 12.4% dei pazienti a 12 mesi dalla diagnosi (Mahajan 2020 Leuk Lymphoma): il rischio di sanguinamento è particolarmente elevato nei pazienti con evento trombotico venoso prossimale o TEP e determina un significativo incremento della mortalità intra-ospedaliera al 20% (case-fatality 67%).

Nei linfomi non ci sono specifici trattamenti associati ad un maggior rischio tromboembolico, per quanto gli IMID siano sempre più impiegati, sia per i linfomi indolenti che per alcuni sottogruppi di DLBCL. Due revisioni sistematiche (Yahmson 2018 Blood Adv e Sorigue 2018 Leuk Lymphoma) hanno riportato nei linfomi una frequenza di TEV in corso di lenalidomide di 7.7/1000 paziente-anno e un'incidenza cumulativa del 4% nonostante l'applicazione di profilassi con ASA o EBPM in circa la metà dei pazienti. Queste stime risultano simili a quelle osservate nei pazienti con MM, laddove gli IMID non fossero associati a desametasone ad alte dosi.

I fattori di rischio riconosciuti in modo consistente dalle casistiche disponibili (Hohaus 2020) sono:

- 1) La presenza di un CVC
- 2) La localizzazione primitiva o secondaria al SNC
- 3) L'istotipo: linfomi B o T aggressivi o linfomi di Hodgkin
- 4) Uno scarso performance status e/o l'ospedalizzazione
- 5) L'età
- 6) Il BMI

### Gli score di rischio del TEV

L'analisi sistematica della letteratura ha identificato i seguenti RAM per il TEV dei pazienti con linfoma:

- 1) Khorana score
- 2) Troly score
- 3) Lyv score
- 4) Tic-Lympho
- 5) Score linfomi ricoverati – Hohaus

Gli score sono riportati in appendice.

Lo score di Khorana (che nei pazienti con linfoma può assumere unicamente valore  $\geq 1$ ) è stato applicato in 12 casistiche retrospettive di 12,324 pazienti con linfoma (Abufara 2019 Ann Oncol, Borchmann 2019 Ann



Oncol, Bastos 2019 Res Pract TH, Yuen 2019 Res Pract TH, Vuyyala 2018 Am J Hematol, Rupa-Matysek 2018 Oncotarget, Rupa-Matysek 2018 Med Oncol, Antic 2017 Res Pract TH, Phusanti 2017, Ayyappan 2016, Lim 2016 Cancer Res Treat, Cao 2019 ASH = Rhamamvan 2020 Am J Hem, Bastos 2019). Una meta-analisi recente (Mulder 2019 Haematologica) ha incluso 5 dei suddetti studi (Santi, Ayppan, Lim, Borchmann, Rupa-Matysek) per stimare un rischio tromboembolico di 4.7% (2.2-9.7%) nei pazienti a rischio intermedio (Khorana score 1-2), non rilevantemente inferiore al 7.1% (2.6-18.4%) riscontrato nei pazienti ad alto rischio (Khorana score >2). Inoltre, la performance dello score è risultata scarsa: identificando come “alto rischio” i pazienti con score  $\geq 2$ , la sensibilità risulta del 60% (Ayyappan 2016, Santi 2017) e la specificità inferiore al 60%. Gli indicatori di performance globale dello score, quali l’Akaike Information Criterion (AIC) e l’area sotto la curva ROC (AUC) sono risultati inadeguati: AIC 0.60 (Dharmavaram 2020) AUC 0.50 (Bastos 2019). In particolare il Khorana score raramente è risultato predittivo degli eventi tromboembolici nelle analisi multivariate. Inoltre, il confronto diretto con score specifici per i linfomi ha evidenziato una performance nettamente inferiore per il Khorana score (Antic 2017, Bastos 2019, Kirkizlar 2020).

Lo score Throly è stato sviluppato e validato in una coorte di 1820 linfomi in trattamento di cui la metà DLBCL (Antic 2017). Lo score include 7 parametri clinico-anamnestici e identifica pazienti ad alto rischio (OR 5.13) e rischio intermedio (OR 3.96). La performance dello score risulta buona anche nella coorte di validazione esterna: sensibilità 71%, specificità 67%, potere predittivo positivo 15%, potere predittivo negativo 98%. Lo score è stato validato in altre 3 coorti esterne indipendenti (Bastos 2019, Kirkizlar 2020, Rupa-Matysek 2018) inclusa una coorte di 150 linfomi di Hodgkin (Kirkizlar 2020). In queste casistiche lo score ha confermato un AUC non eccellente (0.579 in Bastos 2019) ma una correlazione significativa con la sopravvivenza (Kirkizlar 2020). La migliore performance dello score Throly rispetto al Khorana score è stata confermata anche in una recente coorte di 187 linfomi: la sensibilità dello score (alto rischio vs rischio basso/intermedio) è risultata del 54% e la specificità del 92%. Il Khorana score ha dimostrato soprattutto una peggiore specificità e valore predittivo negativo, come in altri studi sopra riportati.

Lo score Lyv (Cao 2019, Dharmavaram 2020) è stato sviluppato selezionando i modelli predittivi migliori in una coorte di 542 DLBCL e 248 FCL seguiti per una mediana di 49 mesi. Il modello selezionato ha dimostrato

un'ottima capacità predittiva degli eventi tromboembolici a 2 e a 4 anni con un'AUC di 0.78, una sensibilità del 82% e una specificità del 68% per il TEV a 2 anni.

Un quarto score è stato sviluppato in una coorte di 857 linfomi ricoverati in istituzioni italiane (Hohaus 2018): i parametri predittivi identificati sono stati la localizzazione cerebrale (HR 8.0, rischio TEV 27%), la malattia bulky (>10 cm) e il performance status ( $\geq 2$ ). Il rischio tromboembolico risulta infatti del 3.8% nei pazienti senza malattia bulky e con buon orperformance status rispetto al 18% nei pazienti con almeno uno dei due fattori di rischio di TEV. Benché la pubblicazione originale non riporti i dati di sensibilità e di specificità dello score così sviluppato, è stato possibile definire ex-post una sensibilità del 84% e una specificità del 55% dello score.

Lo score Tic-Lympho (Bastos 2019) è stato sviluppato in una coorte di 254 linfomi e ha incluso 5 variabili cliniche (istotipo, stadio, coinvolgimento mediastinico, storia trombotica, limitazioni della mobilità) e le ha integrate con i dati relativi a 4 polimorfismi (F5 rs6025, F5 rs4524, F13 rs5985, SERPINA10 rs2232698). La performance dello score è risultata particolarmente buona con una sensibilità del 93%, una specificità del 54%, un PPV del 23%, un NPV 97% e un'AUC di 0.78. Lo score tuttavia appare difficilmente applicabile nella pratica clinica e non ha ricevuto validazioni esterne.

Tavole sinottiche di confronto tra gli score di cui sopra sono riportate in appendice e in sintesi nella tabella sotto.

RAM	N coorti di validazione	TEV basso rischio <sup>^</sup>	TEV alto rischio	Differenza del Rischio Assoluto	OR	Certezza dell'effetto (qualità dell'evidenza sec GRADE)
<b>Khorana</b>	10	2.2-6.4%	6-15%	<20%		Bassa <sup>1</sup>
<b>Throly</b>	4	2.4%	25%	>20%	14*	Moderata <sup>2</sup>
<b>Lyv</b>	1	3.8%	16%	<20%		Bassa <sup>3</sup>
<b>Hohaus</b>	1	3.6%	19%	<20%	6*	Bassa <sup>4</sup>
<b>Tic-Lympho</b>	1	3%	23%	>20%	18*	Bassa <sup>5</sup>

1-parziale inconsistenza della performance del Khorana score nelle varie coorti di validazione (oltre 12,000 pazienti) e bassa sensibilità; 2- inconsistenza della performance del Throly score minima nelle varie coorti di validazione(>2500 pazienti) e capacità predittiva anche della sopravvivenza; include eventi arteriosi---autovalutazione con score TRIPOD allegata in supplemento 1 (Antic 2017); 3- sviluppato/validato in un set molto ampio di pazienti (790) e predice la sopravvivenza ma mancano validazioni esterne ed è stato tarato sull'incidenza cumulativa di eventi a 2 e 4 anni (medio-termine). 4-Sviluppato in una coorte ampia di 857 pazienti ma limitato ai ricoverati

; 5-performance elevatissima ma sviluppato in una piccola coorte di 254 pazienti e limitato dall'inclusione di SNPs non disponibili nella pratica clinica

\*OR Throly stimato nella coorte di validazione sulla base del materiale supplementare e dell'articolo originale (Antic 2017) che 22 di 84 pazienti a rischio intermedio-alto (score >=2) sviluppano eventi trombotici rispetto a 12 di 500 a basso rischio (score 0-1). OR = 22 x 488/ 62 x 12. OR Tic-Lympho stimato sulla base delle informazioni fornite: VP calcolati moltiplicando i 33 eventi per la sensibilità del 94%, FP calcolati moltiplicando i 221 pazienti senza TEV per (1- specificità). OR Hohaus stimato considerando 78 eventi di TEV in 410 pazienti con almeno un fattore di rischio e 15 TEV in 414 pazienti senza fattori di rischio.

RAM	N^	Disegno	RoB	Indirectness	Inconsistenza	Imprecisione	Bias di pubblicazione
<b>Khorana score</b>	10	Retrospettivo	NS	S	S#	NS	UD
<b>Throly</b>	4	Prospettico§	NS	NS§	NS§§	NS	UD
<b>Lyv</b>	1	Retrospettivo	NS	NS	na	NS	UD
<b>Hohaus</b>	1	Retrospettivo	NS	S°	na	NS	UD
<b>Tic-Lympho</b>	1	na	NS	NS	na	S@	UD

D = detected; U = undetected. S = rischio serio; NS = rischio non serio

§la coorte iniziale ha incluso tutte le nuove diagnosi consecutive dal 2001 (analizzate retrospettivamente quelle dal 2001 al 2006 e prospettivamente dal 2006 a dicembre 2014). §§ Kirkizlar ha valutato la relazione tra Throly score e sviluppo di TEV con una regressione logistica e ha riportato un  $r=0.237$  ( $p=0.003$ ) in una coorte di 150 HL (score basso 31% alto 18%). Bastos-Oreiro ha applicato il Throly score in 254 linfomi di varie istologie documentandone una sensibilità del 45% una specificità del 65% un PPV del 50% e un NPV del 87% con AUC 0.579 (0.500-0.648): la sensibilità e la specificità risultano inferiori rispetto alla pubblicazione originale, ma non è chiaro quale cut-off dello score sia stato impiegato, inoltre il PPV risulta migliore rispetto a quando precedentemente riportato e globalmente viene confermata la capacità predittiva dello score migliore rispetto al Khorana score.

^mancano dati grezzi degli eventi di TEV nelle classi di rischio, tuttavia nelle tabelle supplementari vengono riportati la sensibilità e la specificità di Khorana score e Lyv score.

#in una coorte di 150 HL (62% con Khorana score = 1) Kirkizlar ha evidenziato una correlazione tra lo score Khorana e lo sviluppo di TEV alla regressione logistica ( $r=0.478$ ,  $p<0.0001$ ) ma in una coorte di 254 linfomi consecutivi Bastos-Oreiro ha riportato una scarsa performance del Khorana score, con una sensibilità pari al 35%, una specificità del 72%, un PPV del 16% e un NPV del 98% con AUC 0.503 (0.431-0.574). In una coorte di 790 linfomi (Dharmavaram 2020) si osserva un aumento dell'incidenza cumulativa di TEV dal 10% al 19% nei pazienti con DLBCL ad alto rischio Khorana score ( $p=0.022$ ) ma lo stesso non si verifica nei FCL: nello stesso studio la sensibilità del Khorana score varia dal 54% al 60% e l'indice C delle curve ROC a 2 e 4 anni è di 0.606, inferiore al Lyv.

°solo pazienti ricoverati

La valutazione della performance dei RAM di cui sopra ha portato a concludere che l'adozione di cut-off bassi porti i RAM ad avere un ottimo NPV ma uno scarso PPV e viceversa adottando soglie superiori. Risulterebbe più appropriata l'adozione di una duplice soglia e la considerazione di una categoria di rischio "intermedia", senza tuttavia la possibilità di modulare la profilassi proporzionalmente all'entità del rischio. Peraltro il rischio

di TEV risulta nettamente superiore al 5% già nella categoria di rischio intermedio. Pertanto la soglia di rischio inferiore è quella utile (elevata sensibilità) per implementare programmi di profilassi.

Sulla scorta della valutazione sistematica riportata, il Panel Votante ha deciso di adottare la raccomandazione ITAC all'impiego di score validati per stimare quali pazienti ambulatoriali siano ad alto rischio tromboembolico. Per quanto nessuno dei RAM prodotti ad oggi abbia delle caratteristiche ottimali di validità, la performance degli score validati nella popolazione specifica dei linfomi, quali Lyv e Throly, appare migliore del Khorana score. Mentre nel paziente ricoverato lo score di Hohaus risulta decisamente ottimale.

Recentemente sono stati validati lo score di Caprini per la previsione del CRT in una piccola coorte di 55 pazienti con linfoma (Li-Y 2020): la sensibilità e la specificità dello score sono risultati essere di 81.8% e 72.1%, rispettivamente. Anche la scala di Autar ha dimostrato nello stesso studio una predittività accettabile per il CRT ma la sua performance è risultata inferiore allo score di Caprini. Validazioni ulteriori dello score di Caprini sono necessarie per poter proporre uno score di CRT specifico nei pazienti non linfoma.

## La profilassi del TEV

L'evidenza sull'efficacia e la sicurezza della profilassi con EBPM nei pazienti con linfomi deriva dalla più generale evidenza sul paziente oncologico e sul paziente internistico ricoverato. In particolare, una recente meta-analisi di 18 studi randomizzati ha riportato un'efficacia protettiva della EBPM del 44% (RR 0.56; 0.47-0.67) nella più generale popolazione dei pazienti con neoplasia (Lyman 2020). Un'efficacia protettiva del 50% è stata anche confermata da altre meta-analisi (Brunetti 2020, Xin 2020).

Relativamente alle complicanze emorragiche, sanguinamenti significativi sono riportati nel 12% dei linfomi in corso di profilassi con EBPM (Matre 2018 JTH) e nel 16% dei PCNSL (Mahajan 2020): spesso le dosi della profilassi antitrombotica sono state modificate sulla base delle citopenie e questo consente di limitare la frequenza degli eventi emorragici (Yuen 2020). Il rischio relativo di sanguinamenti maggiori è riportato essere 1.86-1.96 dalle meta-analisi di profilassi nel paziente oncologico (Brunetti 2020, Xin 2020). Altre meta-analisi non hanno riportato un aumento statisticamente significativo di sanguinamenti nei pazienti neoplastici

ambulatoriali profilassati (Liu 2020, Schunemann 2020, Bosch 2020, Bao 2020) con un NNH dei sanguinamenti maggiori o clinicamente rilevanti nettamente superiore di un paio di ordini di grandezza rispetto al NNT. (Bosch 2020)

Il Panel ADATTA la raccomandazione ITAC all'impiego della profilassi tromboembolica nei pazienti ambulatoriali ad alto rischio, con la sola eccezione dei pazienti ad alto rischio emorragico, quali quelli con localizzazione cerebrale attiva.

### Quesito L1

Nei pazienti con linfoma ambulatoriali e con necessità di profilassi primaria del TEV a lungo termine (P) è raccomandato l'impiego di EBPM o ENF (I) rispetto ad apixaban o rivaroxaban (C) nell'intento di minimizzare gli eventi di TEV sintomatici e gli eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti (O)?

### Raccomandazione L1

Nei pazienti con Linfoma ambulatoriali con necessità di profilassi a lungo termine del TEV si suggerisce l'utilizzo preferenziale di EBPM o ENF rispetto a apixaban o rivaroxaban. §	
§ apixaban e rivaroxaban sono attualmente prescrivibili unicamente per la profilassi secondaria del TEV	
POSITIVA CONDIZIONATA	EVIDENZA BASSA

*Astenuti per COI = 0/8*

Il Panel Votante ha adottato la raccomandazione ITAC relativa ai pazienti ricoverati (Cohen 2006). Tuttavia, la localizzazione linfomatosa cerebrale pone dei seri dubbi sul rapporto tra rischi e benefici della tromboprofilassi: il recente studio randomizzato PRODIGE ha evidenziato un aumento di 4.2 volte del rischio di sanguinamento in corso di profilassi con dalteparina in questa categoria di pazienti (Perry 2010). Solo 36

pazienti con neoplasie a localizzazione cerebrale e un solo PCNSL sono stati arruolati nello studio AVERT, tuttavia non sono state riportate ICH in questi pazienti (Miranda 2019). Le casistiche dei pazienti con localizzazioni intracraniche trattati con DOAC invece sono più ampie (Carney 2019) e comunque incoraggianti. Tuttavia, il Panel ha ADOTTATO le raccomandazioni ITAC a NON impiegare i DOAC in profilassi del TEV nel paziente ricoverato, quali sono buona parte dei pazienti con PCNSL e non ritiene ci possano essere indicazioni preventive universali in questi pazienti vista la difficoltà nel bilanciare i rischi tromboembolici e i rischi emorragici.

L'applicazione dei DOAC nei pazienti con linfoma è supportata da una base di evidenza limitata. Il 25% dei pazienti arruolati nello studio randomizzato AVERT (154 pazienti) erano affetti da linfoma: l'incidenza di TEV nei pazienti assegnati alla profilassi con apixaban è stata del 4.1% rispetto al 10.2% dei pazienti assegnati al placebo e l'aumento dei sanguinamenti maggiori è stato limitato (3.8% vs 1.8%). Anche lo studio CASSINI ha arruolato 59 pazienti con linfoma, ma la sottoanalisi dei pazienti con linfoma non è stata ad oggi pubblicata né per l'AVERT né per il CASSINI. Pertanto attualmente rivaroxaban e apixaban sono autorizzati dall'EMA e AIFA solo per la profilassi secondaria del TEV e sono pertanto prescrivibili nei pazienti ambulatoriali con linfoma che necessitano di trombo profilassi se hanno già manifestato un episodio tromboembolico pregresso.

L'ASA non ha evidenza di ridurre il rischio tromboembolico venoso nei pazienti con linfoma e non va pertanto considerata un'adeguata profilassi del TEV in questi pazienti.

GIUDIZI						
<b>Effetti desiderabili</b>	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi	Varia	Non so
<b>Effetti indesiderabili</b>	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti	Varia	Non so
<b>Qualità delle prove</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta	Nessuno studio	
<b>Valori</b>	Importante incertezza o variabilità	Possibile	Verosimilmente nessuna	Nessuna		

<b>Bilancio degli effetti</b>	A favore del confronto	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Risorse necessarie</b>	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
<b>Qualità delle prove (risorse)</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio
<b>Costo-efficacia</b>	A favore del confronto	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Equità</b>	Prob. Riduce l'equità	Riduce l'equità	Nessun impatto sull'equità	Prob. Migliora l'equità	Migliore l'equità	Varia	Non so
<b>Accettabilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	Si		Varia	Non so
<b>Fattibilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	Si		Varia	Non so

Non sono state ravvisate limitazioni all'applicabilità della raccomandazione, in quanto l'impiego delle EBPM in profilassi primaria è autorizzato in Italia per i pazienti oncologici ad alto rischio (rischio cumulativo > 6% a 6 mesi, corrispondente a Khorana score > = 3).

Durante il trattamento con terapie cellulari quali CAR-T gli eventi tromboembolici sono particolarmente frequenti, pari al 11% dei pazienti a 100 giorni dall'infusione secondo le casistiche più recenti (Hasmi 2020 Blood Adv). Gli eventi di TEV si sono verificati in pazienti con eventi tromboembolici precedenti (23%) e/o nei quali era stata interrotta l'anticoagulazione (31%). L'incidenza di TEV è risultata inoltre aumentata nei pazienti con malattia più severa (bulky, necessità di bridge therapy), con performance status peggiore e con tossicità citochinica (CRS; neurotossicità) più spiccata. Un quarto degli eventi si è manifestato come CRT, un quarto come trombosi in sedi atipiche e circa un quarto degli eventi si è associato a TEP. Tuttavia, l'ipofibrinogenemia documentata nel 29% dei pazienti può predisporre questi pazienti anche ad eventi emorragici e richiede un attento monitoraggio.

Il Panel pertanto INTRODUCE una NUOVA raccomandazione relativa alla profilassi del TEV nei pazienti trattati con CAR-T. Tale raccomandazione è volta a sottolineare l'importanza della specifica terapia come possibile fattore di rischio per il TEV e rimanda all'acquisizione di dati specifici la formazione di indicazioni più dettagliate.

## Quesito L2

Nei pazienti con linfoma e sottoposti a terapia con CAR-T (P) è raccomandato l'impiego di una specifica profilassi farmacologica primaria del TEV (I) rispetto all'applicazione delle norme generali di profilassi del TEV (C) nell'intento di minimizzare gli eventi di TEV sintomatici e gli eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti (O)?

## Raccomandazione L2

Non è possibile al momento elaborare raccomandazioni specifiche per la profilassi del TEV nei pazienti con Linfoma trattati con nuove terapie cellulari quali CAR-T. Il Panel suggerisce pertanto di impiegare le raccomandazioni generali per la prevenzione del TEV dei pazienti con linfoma ricoverati.	
NEUTRA	QUALITA' EVIDENZA NESSUNO STUDIO

*Astenuti per COI = 0/8*



L'assenza di studi interventistici o retrospettivi sul TEV nei pazienti con CAR-T limita notevolmente la qualità dell'evidenza a supporto di specifiche raccomandazioni in questo specifico setting di pazienti. La traslazione dell'evidenza relativa ai pazienti internistici ricoverati risulta plausibile. Tuttavia, la neutralità della raccomandazione sottolinea l'assenza di strategie specifiche per questa peculiare situazione clinica.

GIUDIZI							
<b>Effetti desiderabili</b>	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi	Varia		Non so
<b>Effetti indesiderabili</b>	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti	Varia		Non so
<b>Qualità delle prove</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio
<b>Valori</b>	Importante incertezza o variabilità	Possibile	Verosimilmente nessuna	Nessuna			
<b>Bilancio degli effetti</b>	A favore del confronto	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Risorse necessarie</b>	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
<b>Qualità delle prove (risorse)</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio
<b>Costo-efficacia</b>	A favore del confronto	Prob. A favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. A favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Equità</b>	Prob. Riduce l'equità	Riduce l'equità	Nessun impatto sull'equità	Prob. Migliora l'equità	Migliore l'equità	Varia	Non so
<b>Accettabilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	Si		Varia	Non so
<b>Fattibilità</b>	No	Prob. No	Prob. Si	Si		Varia	Non so

## Profilassi del TEV nei pazienti con LEUCEMIA ACUTA non-APL

L'incidenza di TEV nei pazienti con leucemie acute è rilevante: benché una recente revisione sistematica di 5359 pazienti inclusi in 13 studi abbia riportato eventi sintomatici di TEV nel 5.7% della popolazione con LA (Ahrari 2019 Thromb Res), in altre casistiche il TEV si manifesta nel 8.6% dei pazienti con LLA, nel 7.2% dei pazienti con AML non-APL e nel 12.9% dei pazienti con APL (Waldron 2018 ASH). Nel più ampio studio di popolazione riportato su oltre 8000 pazienti con LA, si registrano eventi di TEV nel 5.2% e 4.5% dei pazienti con AML e ALL, rispettivamente (Ku 2009). L'eterogeneità delle stime deriva dall'inclusione di periodi più o meno lunghi di osservazione e da periodi inclusivi di trattamento attivo oppure no.

Nei pazienti con LLA la terapia con asparaginasi aumenta il rischio tromboembolico ad oltre il 10%: in numerosi coorti il rischio tromboembolico è superiore al 30% (Grace 2011, Underwood 2020) mentre nello studio GRAALL2005, che ha arruolato 784 pazienti con ALL Ph-, gli eventi tromboembolici registrati sono stati del 16% (Orvain 2020, Underwood 2020). L'età avanzata e l'impiego di steroidi, che riducono la fibrinolisi, sembrano predisporre agli eventi tromboembolici. Il rischio tromboembolico è elevato anche nei pazienti con ALL Ph+ trattati con TKI (Chen 2019). I pazienti trapiantati sono quelli a maggior rischio trombotico (Wu 2017). Infine, le LLA-T sono risultate associate ad incidenza maggiore di eventi tromboembolici con OR > 3 (Sibai 2020).

Oltre la metà degli eventi tromboembolici nei pazienti con leucemie acute sono correlati a CVC (Chen 2019, Mitrovic 2020). Nei pazienti con LA non è raro tuttavia lo sviluppo di trombi intra-cardiaci: nella popolazione con LLA sono riportati nel 9% (Chen 2019). Gli eventi di trombosi venosa cerebrale sono osservati nel 1-3% dei pazienti trattati con asparaginasi (Sibai 2016).

## I RAM per la predizione del TEV nei pazienti con Leucemia Acuta

La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 7 studi dedicati alla validazione di RAM del TEV nei pazienti con LA. Tre studi retrospettivi di discreta numerosità hanno dimostrato la bassa performance dello score di Khorana nei pazienti con leucemia acuta (Mirza 2108, Paterno 2020, Mitrovic 2020). Un quarto studio

aveva precedentemente mostrato l'inadeguatezza del Padua prediction Score in una piccola coorte di pazienti con LAM ricoverati (Catania 2014). Un altro studio (Al-Ani 2019) ha invece sviluppato, in 501 pazienti nei quali sono stati osservati 77 eventi di TEV sintomatico, uno score predittivo che ha incluso i seguenti predittori: eventi di TEV pregresso (3 punti), LLA (2 punti; conta piastrinica  $\geq 50.000/\text{mcl}$  alla diagnosi (1 punto). La capacità discriminante dello score è risultata discreta riportando una frequenza di TEV del 44% nei pazienti ad alto rischio, ovvero con score  $\geq 3$ , rispetto al 10.5% dei pazienti a basso rischio. La sensibilità e la specificità dello score sono 43% e 90%, rispettivamente. La AUC era pari a 0.664 (0.590-0.738) e il long-rank delle curve KM di incidenza cumulativa di TEV ha dimostrato una significativa differenza ( $p < 0.001$ ).

Sono stati inoltre identificati due RAM particolari: uno score poligenico basato sugli SNPs per predire gli eventi tromboembolici nei pazienti con LLA (Jarvis 2020) e un RAM sviluppato specificamente in 891 pazienti sottoposti a trapianto di cellule emopoietiche allogeniche, 49% un trattamento di consolidamento per leucemie acute o MDS (Gangaraju 2019). In quest'ultimo studio sono stati osservati 85 eventi di TEV corrispondenti ad un'incidenza cumulativa a 10 anni del 7.5%. Lo score di predizione validato include sesso, età al trapianto, BMI, fumo, diagnosi di AML o MDS, diagnosi di linfoma non Hodgkin, GVHD cronica. La statistica c dello score è risultata essere di 0.72 (95% IC: 0.64-0.74). Nei pazienti con score  $> 0.71$  (alto rischio) l'incidenza cumulativa di TEV è risultata del 20.8% rispetto a 5.8% a 10 anni (HR 4.2; 2.6-6.6). Anche l'incidenza di TEV precoce (nel primo anno dopo il trapianto) risulta molto differente tra i pazienti ad alto e basso rischio (10% vs 2%). Nessuno dei due RAM risulta tuttavia di diretta applicabilità nella popolazione oggetto del presente quesito clinico.

Nella popolazione pediatrica con LLA è stato sviluppato uno score predittivo del TEV che include il tipo di chemioterapia di induzione, la presenza di un CVC e l'eventuale presenza di disturbi trombofilici: lo score consente di prevedere un'incidenza di TEV nel 64.7% dei pazienti ad alto rischio rispetto al 2.5% dei pazienti a basso rischio (Mitchell 2010).

## Rischio emorragico

Il rischio emorragico nei pazienti con LA trattati con anticoagulanti a dosi profilattiche o terapeutiche non è ben definito, ma risulta relativamente basso nella revisione sistematica di Ahrari 2019 e nello studio retrospettivo di Sibai 2020: nessun evento emorragico maggiore viene riportato nella coorte di 214 pazienti trattati con asparaginasi e profilassati con enoxaparina 0.79 (0.39-1.2) mg/Kg.

Un recente studio caso-controllo (Cornelissen 2020) ha riportato un'incidenza cumulativa di ICH del 3.5% in una coorte di 859 pazienti con LA e ha confrontato 17 pazienti con leucemia acuta che hanno sviluppato emorragia intracranica e li ha appaiati a 55 pazienti di controllo. La bassa conta piastrinica nella settimana precedente all'evento e in particolare la necessità di trasfusioni piastriniche erano associate ad un rischio aumentato di ICH superiore a 4 volte.

L'ipofibrinogenemia da consumo si presenta frequentemente nei pazienti con LA tuttavia la somministrazione di concentrati di fibrinogeno al fine di mantenere i livelli sierici superiori a 50-100 mg/dl non ha dimostrato di ridurre l'incidenza dei sanguinamenti e ha inoltre aumentato gli eventi tromboembolici nelle LAL nello studio GRAAL-2005. (Orvain 2020). I crioprecipitati infatti contengono elevate quantità di fattore VIII e vWf che possono aumentare il rischio trombotico. Per questa ragione anche il WG ISTH ha recentemente posto un warning all'applicazione universale della profilassi dell'ipofibrinogenemia severa in questi pazienti riducendo la soglia a < 50 mg/dl. Al contrario, la supplementazione con antitrombina ha dimostrato di ridurre gli eventi tromboembolici senza indurre eventi avversi significativi.

## Profilassi del TEV

Il 93% dei pazienti con AML che sviluppa eventi tromboembolici non era profilassato al momento dell'evento nonostante una conta piastrinica mediana al momento del TEV di 61.000/mm<sup>3</sup> (Reed 2018 ASH). Viceversa, solo il 6.9% dei pazienti con AML che non sviluppa complicanze tromboemboliche non utilizza profilassi antitrombotica. Questi dati suggeriscono che la profilassi antitrombotica sia efficace nella prevenzione del TEV in questa popolazione.

## Profilassi con antitrombina

Nei pazienti con significativa riduzione dei livelli di antitrombina, la profilassi non aggiustata per i valori basali ha ridotto in modo non statisticamente significativo gli eventi di TEV. I risultati dello studio GRAALL-2005 (Orvain 2020), prospettico randomizzato che ha arruolato 784 pazienti adulti affetti da LLA confermano l'elevata incidenza di eventi tromboembolici (16%) in relazione all'utilizzo L-asparaginasi nei regimi di induzione (69 % degli eventi) nonostante la stragrande maggioranza dei pazienti (87 %) avessero ricevuto profilassi tromboembolica mediante associazione di concentrati di antitrombina ed ENF. La somministrazione di concentrati di antitrombina aveva l'obiettivo di mantenere un'attività di AT stabilmente superiore al 60%, questo target potrebbe spiegare almeno in parte l'elevata incidenza di eventi tromboembolici. Nella popolazione pediatrica, il trial THROMBOTTECH1 ha documentato un'efficacia protettiva dell'antitrombina (riduzione degli eventi al 1.9%) e della EBPM (riduzione degli eventi al 3.5%) mantenendo una concentrazione plasmatica di antitrombina superiore al 80% (Grainer 2019 Haematologica). Una recente revisione Cochrane ha incluso 3 studi sull'applicazione dei concentrati di antitrombina (179 pazienti) e 6 studi sull'eparina profilattica (1224 pazienti) nei pazienti con ALL in trattamento con asparaginasi, ma non ha portato ad una conclusione solida dal momento che l'evidenza risulta costituita da studi non comparativi con importante eterogeneità e variabilità (Rank 2020). Le raccomandazioni ISTH all'impiego della profilassi con antitrombina nei pazienti trattati con asparaginasi si basa sulla riduzione globale del rischio (OR 0.40;0.19-0.81) rilevato in 6 studi retrospettivi, in 5 dei quali veniva impiegata una strategia di supplementazione. Un'altra meta-analisi ha evidenziato una riduzione del rischio di TEV nei pazienti profilassati con anticoagulanti o con supplementazione di concentrati (Wu 2017). Anche un recente studio con coorte storica di controllo (313 pazienti) ha riportato un'efficacia protettiva della profilassi con enoxaparina con OR 0.42 (0.21-0.83) e una riduzione del rischio assoluto dal 27.3% al 13.6% (Sibai 2020). Una delle possibili spiegazioni dell'insufficiente capacità protettiva della supplementazione con antitrombina, può derivare dall'inibizione che l'asparaginasi induce nella sintesi epatica anche di proteina C e proteina S.

## TEV in pazienti con LLA sottoposti a terapie cellulari

La prevenzione degli eventi tromboembolici associati a terapie cellulari quali CAR-T è tutt'ora oggetto di studio e non sono possibili raccomandazioni evidence-based. Nel più recente documento di supporto alla gestione dei pazienti trattati con CAR-T prodotto da JAICIE e EBMT (Yakoub-Agha 2020) non vengono date indicazioni specifiche relativamente agli eventi tromboembolici.

## Quesito A1

Nei pazienti con leucemia mieloide acuta non-APL (P) è raccomandata la profilassi primaria universale del TEV (I) rispetto alla profilassi personalizzata del TEV (C) nell'intento di minimizzare gli eventi di TEV sintomatici e gli eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti (O)?

Il Panel ADOTTA la raccomandazione ITAC a non impiegare profilassi antitrombotica universale nei pazienti ad alto rischio emorragico e sottolinea la mancanza di evidenza scientifica diretta del rapporto tra benefici e rischi della profilassi eccetto che nel gruppo di pazienti a maggior rischio, ovvero quelli trattati con asparaginasi (Fulcher 2020). Si veda inoltre il commento al Benchmark n° 2 a pagina 19-20.

## Raccomandazione A 1

La profilassi del TEV non è raccomandata routinariamente nei pazienti con Leucemia Acuta in quanto trattasi di una popolazione ad elevato rischio emorragico dovuto principalmente alla piastrinopenia secondaria alla malattia, oltre che al trattamento.	
NEGATIVA FORTE	QUALITA' EVIDENZA MODERATA

*Astenuti per COI = 0/8*

La raccomandazione è stata giudicata FORTE in quanto i potenziali effetti indesiderabili emorragici dell'applicazione universale della profilassi primaria del TEV sono rilevanti sia nei pazienti leucemici con piastrinopenie severe che nei pazienti con piastrinopenie non severe, i quali possono sviluppare emorragie severe per ipoaggregabilità piastrinica, ipofibrinogenemia e disfunzione endoteliale. Ci si riferisce alla Paradigmatic Situation n° 2 di GRADE. L'evidenza a supporto dell'elevato rischio emorragico basale (evento indesiderato target) è costituita sia da studi retrospettivi di elevate dimensioni e di buona qualità e risulta consistente tra i vari studi, pertanto è stata giudicata avere una qualità moderata.

GIUDIZI							
<b>Effetti desiderabili</b>	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
<b>Effetti indesiderabili</b>	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
<b>Qualità delle prove</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio
<b>Valori</b>	Importante incertezza o variabilità	Possibile	Verosimilmente nessuna	Nessuna			
<b>Bilancio degli effetti</b>	A favore del confronto	Prob. a favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. a favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Risorse necessarie</b>	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
<b>Qualità delle prove (risorse)</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio
<b>Costo-efficacia</b>	A favore del confronto	Prob. a favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. a favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Equità</b>	Prob. riduce l'equità	Riduce l'equità	Nessun impatto sull'equità	Prob. migliora l'equità	Migliore l'equità	Varia	Non so
<b>Accettabilità</b>	No	Prob. no	Prob. si	Si		Varia	Non so
<b>Fattibilità</b>	No	Prob. no	Prob. si	Si		Varia	Non so



## Quesito A2

Nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta in trattamento con asparaginasi (P) è raccomandata la profilassi farmacologica routinaria del TEV con EBPM e infusioni di antitrombina (I) rispetto alla non profilassi del TEV (C) nell'intento di minimizzare gli eventi di TEV sintomatici e gli eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti (O)?

## Raccomandazione A2

Nei pazienti con LAL in trattamento con asparaginasi si raccomanda la profilassi del TEV con EBPM e si suggerisce di infondere antitrombina con l'obiettivo di raggiungere un livello target di 80-120%	
POSITIVA CONDIZIONATA	EVIDENZA BASSA

*Astenuti per COI = 0/8*

Un recente studio retrospettivo ha confrontato 214 pazienti con Ph- ALL che hanno ricevuto asparaginasi e ha confrontato i 125 pazienti che hanno ricevuto profilassi con EBPM (media 0.79 mg/Kg) con 99 pazienti senza profilassi (Sibai 2020): episodi di TEV si sono manifestati nel 13.6% dei pazienti profilassati rispetto al 27.3% della coorte di controllo (OR 0.42; 0.21-0.83). Il 13% degli eventi tromboembolici era costituito da TEP e il 23% da CRT. L'età e il fenotipo T dell'ALL erano associati ad un rischio tromboembolico maggiore. Non sono stati documentati eventi emorragici maggiori nel gruppo profilassato. La qualità dello studio risulta bassa per il disegno dello studio e la variabilità della dose di EBPM somministrata.

Il Panel ADOTTA la raccomandazione ITAC (e ISTH) a impiegare profilassi anti-trombotica nei pazienti ad altissimo rischio ma contestualmente dettaglia le modalità specifiche di profilassi, che includono la supplementazione di antitrombina.

GIUDIZI						
<b>Effetti desiderabili</b>	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi	Varia	Non so
<b>Effetti indesiderabili</b>	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti	Varia	Non so
<b>Qualità delle prove</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta		Nessuno studio

<b>Valori</b>	Importante incertezza o variabilità	Possibile	Verosimilmente nessuna	Nessuna			
<b>Bilancio degli effetti</b>	A favore del confronto	Prob. a favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. a favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Risorse necessarie</b>	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
<b>Qualità delle prove (risorse)</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio
<b>Costo-efficacia</b>	A favore del confronto	Prob. a favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. a favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Equità</b>	Prob. riduce l'equità	Riduce l'equità	Nessun impatto sull'equità	Prob. migliora l'equità	Migliore l'equità	Varia	Non so
<b>Accettabilità</b>	No	Prob. no	Prob. si	Si		Varia	Non so
<b>Fattibilità</b>	No	Prob. no	Prob. si	Si		Varia	Non so

Si ritiene che l'applicazione della profilassi con antitrombina sia fattibile in tutte le strutture ematologiche italiane che gestiscono pazienti con LAL e che il costo associato sia comparabile con altri costi sanitari legati al trattamento della malattia.

Dal momento che il rischio di TEV sintomatico e di emorragia maggiore dipendono dall'attività di malattia, dallo status del paziente (ricoverato oppure no), dalla piastrinopenia e/o dalla ipofibrinogenemia secondarie alla malattia e alla terapia, dal trattamento in corso (es. asparaginasi, allotrapianto di cellule staminali), risulta intrinseco nella valutazione del rischio anche una rivalutazione nei momenti in cui si riportano abitualmente variazioni del profilo di rischio. Nessuna evidenza diretta è disponibile sul timing ottimale della rivalutazione del rischio di TEV.

### Quesito A3

Nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta (P) è raccomandata la valutazione periodica del rischio di TEV e del rischio emorragico (I) rispetto ad una singola valutazione iniziale (C) nell'intento di minimizzare gli eventi di TEV sintomatici e gli eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti (O)?

### Raccomandazione A3

Si raccomanda una rivalutazione periodica clinica e di laboratorio del rischio trombotico ed emorragico del singolo paziente con LAL in terapia con asparaginasi, comprensiva anche del dosaggio di fibrinogeno e dell'antitrombina	
POSITIVA CONDIZIONATA	EVIDENZA MOLTO BASSA

Astenuti per COI = 0/8

I suddetti suggerimenti includono test biochimici disponibili a tutte le strutture sanitarie italiane anche in regime di urgenza, ad un costo molto limitato. Pertanto si ritiene che le suddette indicazioni siano realizzabili nella pratica clinica.

GIUDIZI							
<b>Effetti desiderabili</b>	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi	Varia		Non so
<b>Effetti indesiderabili</b>	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti	Varia		Non so
<b>Qualità delle prove</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio
<b>Valori</b>	Importante incertezza o variabilità	Possibile	Verosimilmente nessuna	Nessuna			
<b>Bilancio degli effetti</b>	A favore del confronto	Prob. a favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. a favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Risorse necessarie</b>	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
<b>Qualità delle prove (risorse)</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio
<b>Costo-efficacia</b>	A favore del confronto	Prob. a favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. a favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Equità</b>	Prob. riduce l'equità	Riduce l'equità	Nessun impatto sull'equità	Prob. migliora l'equità	Migliore l'equità	Varia	Non so
<b>Accettabilità</b>	No	Prob. no	Prob. si	Si	Varia		Non so
<b>Fattibilità</b>	No	Prob. no	Prob. si	Si	Varia		Non so

Le linee-guida internazionali per la gestione della coagulazione intravascolare disseminata suggeriscono il controllo stretto dell'antitrombina e del fibrinogeno poiché sono fattori di rischio trombotico ed emorragico parzialmente controllabili con l'infusione di specifici fattori. L'evidenza a supporto di questa raccomandazione è pertanto prevalentemente indiretta.

## Quesito A4

Nei pazienti con leucemia acuta in profilassi con EBPM (P) è raccomandata la valutazione dei livelli di anti-Xa (I) rispetto alla non valutazione dei livelli di anti-Xa (C) nell'intento di minimizzare gli eventi di TEV sintomatici e gli eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti (O)?

### Raccomandazione A 4

Nei pazienti in profilassi eparinica, si suggerisce di valutare, qualora disponibile, i livelli di anti-Xa.	
POSITIVA CONDIZIONATA	EVIDENZA MOLTO BASSA

*Astenuti per COI = 0/8*

Il Panel Votante ha suggerito di migliorare, laddove possibile, la personalizzazione della profilassi antitrombotica includendo il monitoraggio del dosaggio dei livelli di anti-Xa nei pazienti in profilassi con EBPM. L'evidenza diretta e specifica dell'impatto del monitoraggio dei livelli di anti-Xa non è disponibile. Tuttavia, in popolazioni speciali di pazienti ad alto rischio emorragico o ad alto rischio trombotico, è riportata da studi retrospettivi una riduzione degli eventi emorragici con la modulazione delle dosi di EBPM sulla base dei livelli di anti-Xa.

Uno studio recente riporta una stretta correlazione tra i livelli di anti-Xa e i livelli di antitrombina nei pazienti con LLA (Bond 2020) indicando quindi l'utilità di una profilassi eparinica aggiustata per peso e monitorata sulla scorta anche dei livelli di anti-Xa, laddove localmente fattibile. Altri studi, sempre in coorti molto ristrette di pazienti con leucemia e linfoma (Schefer 2020) hanno confermato l'attendibilità del test in corso di profilassi con EBPM.

GIUDIZI						
<b>Effetti desiderabili</b>	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi	Varia	Non so
<b>Effetti indesiderabili</b>	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti	Varia	Non so

<b>Qualità delle prove</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta	Nessuno studio		
<b>Valori</b>	Importante incertezza o variabilità	Possibile	Verosimilmente nessuna	Nessuna			
<b>Bilancio degli effetti</b>	A favore del confronto	Prob. a favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. a favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Risorse necessarie</b>	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
<b>Qualità delle prove (risorse)</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta	Nessuno studio		
<b>Costo-efficacia</b>	A favore del confronto	Prob. a favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. a favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Equità</b>	Prob. riduce l'equità	Riduce l'equità	Nessun impatto sull'equità	Prob. migliora l'equità	Migliore l'equità	Varia	Non so
<b>Accettabilità</b>	No	Prob. no	Prob. si	Si	Varia	Non so	
<b>Fattibilità</b>	No	Prob. no	Prob. si	Si	Varia	Non so	

Il dosaggio dei livelli di anti-Xa non è direttamente disponibile a tutte le strutture sanitarie italiane coinvolte nella cura della leucemia acuta, pertanto la fattibilità di questa raccomandazione non è universale.

## Profilassi del TEV nei pazienti con LEUCEMIA ACUTA PROMIELOCITICA

Gli eventi tromboembolici venosi sono frequenti nei pazienti con APL e si manifestano nel 4-14% dei pazienti, solitamente durante il primo ciclo di induzione e sono secondari alla tipica coagulazione intravascolare disseminata (DIC) secondaria alla malattia, che tuttavia predispone contestualmente i pazienti sia a VTE che ad emorragie anche intracraniche e severe. I parametri coagulativi (score DIC $\geq$ 5, D-dimero), la leucocitosi, la mutazione FLT3-ITD, il polimorfismo PAI-1 4G/4G e l'esposizione alle antracicline sono risultati predittivi di VTE in alcune casistiche (Mitrovic 2013, Mitrovic 2015, Libourel 2016, Breccia 2007). Tuttavia, la maggioranza degli eventi trombotici non mette in pericolo di vita il paziente con APL. Al contrario, la coagulopatia da consumo secondaria alla malattia fa sì che il rischio di morte precoce (entro 30 giorni dalla diagnosi) per emorragia sia nettamente più elevato del rischio di morte per eventi trombotici (14% vs 0.5% in Hou 2019). La leucocitosi, l'ipofibrinogenemia, l'insufficienza renale e un aumento del D-dimero ( $\geq$ 4.0 mg/l) predicono un aumentato rischio di morte emorragica. Nello stesso paziente si possono tipicamente manifestare sia eventi trombotici che emorragici. Alcune casistiche hanno riportato che l'esposizione all'eparina aumenta il rischio emorragico nei pazienti con APL (Hambley 2019). Per queste ragioni, il Panel Votante ribadisce la necessità di valutare con particolare cautela le strategie di minimizzazione del rischio di TEV in ogni singolo paziente con APL.

### Quesito P1

Nei pazienti con leucemia acuta promielocitica (P) è raccomandata una profilassi personalizzata del TEV (I) rispetto alla profilassi routinaria del TEV (C) nell'intento di minimizzare gli eventi di TEV sintomatici e gli eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti (O)?

## Raccomandazione P1

La profilassi del TEV non è routinariamente raccomandata nei pazienti con APL per l'elevato rischio di eventi emorragici severi: il bilancio tra i rischi e i benefici della profilassi del TEV va valutato in ogni singolo paziente	
NEGATIVA FORTE	QUALITA' EVIDENZA MOLTO BASSA

*Astenuti per COI = 0/8*

La raccomandazione è stata giudicata FORTE nonostante la disponibilità di evidenza di bassa qualità dal momento che i potenziali eventi indesiderati della profilassi del TEV sono altamente probabili in pazienti con APL: questi pazienti presentano una coagulazione vascolare disseminata secondaria alla malattia che comporta un elevato rischio di emorragie maggiori e intracraniche, anche a livelli piastrinici superiori rispetto ad altri pazienti con LA. Si ravvisa la Paradigmatic Situation n°1 di GRADE, in quanto la APL all'esordio o recidivata è una condizione di potenziale pericolo di vita.

GIUDIZI							
<b>Effetti desiderabili</b>	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
<b>Effetti indesiderabili</b>	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
<b>Qualità delle prove</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio
<b>Valori</b>	Importante incertezza o variabilità	Possibile	Verosimilmente nessuna	Nessuna			
<b>Bilancio degli effetti</b>	A favore del confronto	Prob. a favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. a favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
<b>Risorse necessarie</b>	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
<b>Qualità delle prove (risorse)</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio
<b>Costo-efficacia</b>	A favore del confronto	Prob. a favore del confronto	Né a favore né contro il confronto	Prob. a favore del Intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so



<b>Equità</b>	Prob. riduce l'equità	Riduce l'equità	Nessun impatto sull'equità	Prob. migliora l'equità	Migliore l'equità	Varia	Non so
<b>Accettabilità</b>	No	Prob. no	Prob. si	Si		Varia	Non so
<b>Fattibilità</b>	No	Prob. no	Prob. si	Si		Varia	Non so

L'evidenza disponibile è limitata a studi di coorte retrospettivi che riportano gli eventi fatali correlati prevalentemente ad emorragie, prevalentemente intra-craniche. Per le complicanze emorragiche è stato validato lo score della coagulazione intravascolare disseminata sviluppato dalla International Society of Thrombosis and Hemostasis (Mitrovic 2013). Per le complicanze trombotiche fatali, che sono in rapporto 1:25 con le complicanze emorragiche fatali, non è stato sviluppato invece nessuno score specifico (Hou 2019). Pertanto l'evidenza risulta essere globalmente molto bassa, poiché mancano studi di buona qualità su un esito indesiderabile che è il TEV sintomatico, mentre la qualità dell'evidenza è migliore per un altro esito indesiderabile che è il sanguinamento maggiore.

In assenza di evidenza forte, le raccomandazioni 1.8 di LeukemiaNet (Sanz 2019) sono state valutate: "The benefit of heparin, tranexamic acid, or other anticoagulant or antifibrinolytic therapy remains questionable and should not be used routinely outside of the context of clinical trials".

## Benchmark

Benchmark	
<b>1</b>	Si considera ad alto rischio un paziente per il quale si stima che gli eventi tromboembolici venosi possano verificarsi con una frequenza superiore al 5% in un orizzonte temporale di 6 mesi.
<b>2</b>	Si considera accettabile una profilassi farmacologica del TEV che riporti un NNT <100 per il TEV sintomatico e un NNH (sanguinamenti maggiori)/NNT(TEV sintomatici) > 3
<b>3</b>	La formulazione orale della profilassi del TEV è una dimensione rilevante sulla qualità di vita dei pazienti.

## Raccomandazioni generali

<b>Raccomandazione</b>	<b>Qualità Evidenza</b>	<b>Forza Racc.</b>	<b>Adozione</b>
<b>G1</b> Nei pazienti con neoplasie ematologiche si raccomanda l'applicazione di score di rischio clinico per il tromboembolismo venoso (TEV) specificamente validati in queste popolazioni di pazienti allo scopo di predisporre l'opportuna profilassi del TEV.	bassa	POSITIVA CONDIZIONATA	Adottata
<b>G2</b> Si raccomanda di non utilizzare gli score di rischio emorragico validati nella popolazione generale o nei pazienti con neoplasie solide in trattamento anticoagulante per stimare il rischio emorragico nei pazienti con neoplasie ematologiche.	Molto bassa	NEGATIVA FORTE	Nuova
<b>G3</b> Nei pazienti con neoplasie ematologiche si suggerisce di valutare il rischio di TEV sia alla diagnosi che dopo 6 mesi di trattamento, alla recidiva/progressione e per ogni nuova	Molto bassa	POSITIVA CONDIZIONATA	nuova

	introduzione terapeutica con potenziale trombotico.			
<b>G4</b>	Nei pazienti con neoplasie ematologiche ad alto rischio di TEV in assenza di alto rischio emorragico si raccomanda una profilassi farmacologica.	bassa	POSITIVA FORTE	Adottata
<b>G5</b>	Nei pazienti con neoplasie ematologiche ad alto rischio di TEV candidati a profilassi farmacologica, si suggerisce l'impiego preferenziale di eparina a basso peso molecolare (EBPM).	bassa	POSITIVA CONDIZIONATA	Adottata
<b>G6</b>	Nei pazienti con neoplasie ematologiche ricoverati si raccomanda di effettuare la profilassi del TEV con eparina non frazionata (ENF), EBPM o fondaparinux, se non vi sono controindicazioni.	bassa	POSITIVA CONDIZIONATA	Adottata
<b>G7</b>	Nei pazienti con neoplasie ematologiche la profilassi farmacologica del TEV correlato a catetere venoso centrale non è raccomandata.	bassa	NEGATIVA CONDIZIONATA	Adottata

## Raccomandazioni specifiche per patologia

	Raccomandazione	Livello di Evidenza	Forza	ITAC
<b>M1</b>	<i>Attualmente le evidenze a supporto dell'efficacia e della sicurezza di apixaban e rivaroxaban per la prevenzione primaria del TEV nei pazienti con Mieloma Multiplo (MM) sono troppo limitate per consentire la formulazione di raccomandazioni. Pertanto il Panel suggerisce di impiegare EBPM</i>	Molto bassa	NEGATIVA CONDIZIONATA	nuova

	rispetto ad apixaban or rivaroxaban per la prevenzione primaria del TEV nei pazienti con Mieloma Multiplo ad alto rischio di TEV. §			
<b>M2</b>	<i>Nei pazienti con MM a basso rischio tromboembolico alla diagnosi o alla rivalutazione si suggerisce di considerare una profilassi farmacologica del TEV con ASA a basse dosi.</i>	bassa	POSITIVA CONDIZIONATA	adottata
<b>L1</b>	<i>Nei pazienti con Linfoma ambulatoriali con necessità di profilassi a lungo termine del TEV si suggerisce l'utilizzo preferenziale di EBPM o ENF rispetto ad apixaban o rivaroxaban. §</i>	bassa	POSITIVA CONDIZIONATA	adottata
<b>L2</b>	<i>Non è possibile al momento elaborare raccomandazioni specifiche per la profilassi del TEV nei pazienti con Linfoma trattati con nuove terapie cellulari quali CAR-T. Il Panel suggerisce pertanto di impiegare le raccomandazioni generali per la prevenzione del TEV dei pazienti con linfoma ricoverati.</i>	-	NEUTRA	nuova
<b>A1</b>	<i>La profilassi del TEV non è raccomandata routinariamente nei pazienti con leucemia acuta in quanto trattasi di una popolazione ad elevato rischio emorragico dovuto principalmente alla piastrinopenia secondaria alla malattia, oltre che al trattamento della malattia di base.</i>	moderata	NEGATIVA FORTE	nuova
<b>A2</b>	<i>Nei pazienti con LAL (Leucemia Linfoblastica Acuta) in trattamento con asparaginasi si raccomanda un'attenta profilassi del TEV con EBPM e si suggerisce di infondere</i>	bassa	POSITIVA CONDIZIONATA	nuova

concentrati di antitrombina con l'obiettivo di raggiungere un livello target di 80-120%.

**A3** Si raccomanda una rivalutazione periodica clinica e di laboratorio del rischio trombotico ed emorragico del singolo paziente con LAL in terapia con asparaginasi, comprensiva anche dei dosaggi di fibrinogeno e dell'antitrombina.

**A4** Nei pazienti con leucemia acuta in profilassi eparinica, si suggerisce di valutare, qualora il test sia disponibile, i livelli di anti-Xa.

**P1** La profilassi del TEV non è routinariamente raccomandata nei pazienti con APL per l'elevato rischio di eventi emorragici severi: il bilancio tra i rischi e i benefici della profilassi del TEV va valutato in ogni singolo paziente

molto bassa	POSITIVA CONDIZIONATA	nuova	
molto bassa	POSITIVA CONDIZIONATA	nuova	
molto bassa	NEGATIVA FORTE	nuova	

§ apixaban e rivaroxaban sono attualmente prescrivibili unicamente per la profilassi secondaria del TEV

## Score di rischio Tromboembolico venoso validati nelle neoplasie ematologiche

IMPEDE-TEV (Sanfilippo 2019) -- MM

<b>Predittore</b>	<b>Score</b>
<i>Farmaco immunomodulante (I)</i>	4
<i>BMI &gt; 25 m<sup>2</sup>/Kg (M)</i>	1
<i>Frattura di polvi, anca o femore (P)</i>	4
<i>Eritropoietine (E)</i>	1
<i>Doxorubicina (D)</i>	3
<i>Desametasone alte dosi</i>	4
<i>Desametasone basse dosi</i>	2
<i>Etnia asiatica (E)</i>	-3
<i>Evento di TEV precedente (V)</i>	5
<i>Catetere venoso tunnellizzato / CVC (T)</i>	2
<i>Anticoagulazione in atto (eparine o VKA a dosi terapeutiche) (E)</i>	-4
<i>Profilassi tromboembolica in atto (eparine a dosi profilattiche o ASA)</i>	-3

<b>Classi di rischio</b>	<b>Incidenza cumulativa di TEV a 6 mesi</b>
Score <=3	3.3%
Score 4-7	8.3%
Score >=8	15.2%

SAVED (Li 2019 JNCCN) – MM in trattamento con immunomodulanti

<b>Predittore</b>	<b>Score</b>
<i>Età &gt; = 80 anni</i>	1
<i>Evento di TEV precedente</i>	3
<i>Etnia asiatica</i>	-3
<i>Intervento chirurgico negli ultimi 90 giorni</i>	2
<i>Desametasone alte dosi</i>	2
<i>Desametasone a dosi standard</i>	1

<b>Classi di rischio</b>	<b>Incidenza cumulativa di TEV a 6 mesi</b>
Score 0-1	7%
Score >=2	12%

IMWG (Palumbo 2008) – MM in trattamento con IMID

<b>Predittore</b>	<b>Score</b>
<i>BMI &gt; 30 m2/Kg (M)</i>	1
<i>Evento di TEV precedente (V)</i>	1
<i>Catetere venoso centrale o pacemaker</i>	1
<i>Comorbidità (cardiopatie, diabete mellito, insufficienza renale cronica) o condizioni intercorrenti (immobilità, infezioni acute)</i>	1
<i>Trattamento in corso con agenti stimolanti l'eritropoiesi</i>	1
<i>Trombofilia</i>	1
<i>Iperviscosità</i>	1

<b>Classi di rischio</b>	<b>Indicazione</b>
Score <2	ASA 80-300 mg
Score >=2	EBPM o VKA



LYV score – LINFOMI (<http://bfox.case.edu/~pxf/rscore/lymphoma.html>)

<b>Predittore</b>	<b>Score</b>
<i>Linfoma follicolare</i>	-1.025
<i>WBC &gt; = 11,000x10<sup>9</sup>/l</i>	+0.535
<i>Malattia bulky</i>	+0.599
<i>Albumina (per ogni g/dL)</i>	-0.765

<b>Classi di rischio</b>	<b>Indicazione</b>
<i>Score &lt;-2.84</i>	ASA 80-300 mg
<i>Score &gt;=-2.84</i>	EBPM o VKA

Khorana score (2016) – neoplasie in trattamento ambulatoriale

<b>Predittore</b>	<b>Score</b>
<i>Neoplasia stomaco o pancreas</i>	2
<i>Neoplasie ad alto rischio (polmone, linfoma, vescica, testicolo, ginecologiche)</i>	1
<i>Conta piastrinica pre-chemioterapia &gt;= 350,000/mm<sup>3</sup></i>	1
<i>Conta leucocitaria pre-chemioterapia &gt;= 11,000/mm<sup>3</sup></i>	1
<i>Emoglobina &lt; 10 g/dl o impiego di fattori di crescita eritrocitari</i>	1
<i>BMI &gt;= 35 Kg/m<sup>2</sup></i>	1

<b>Classi di rischio</b>	<b>Rischio di TEV a 6 mesi (linfomi)</b>
<i>Score 0</i>	-
<i>Score 1-2</i>	2.2%-6.4%
<i>Score &gt;=3</i>	6%-15%

Throly score (Antic 2017) – linfomi in trattamento

<b>Predittore</b>	<b>Score</b>
<i>Pregresso evento trombotico arterioso o venoso</i>	2
<i>Ridotta mobilità (ECOG 2-4)</i>	1
<i>BMI &gt; 30 Kg/m<sup>2</sup></i>	2
<i>Localizzazione extranodale</i>	1
<i>Coinvolgimento mediastinico</i>	2
<i>Conta neutrofili &lt; 1 x 10<sup>9</sup>/l</i>	1
<i>Emoglobina &lt; 10 g/dl</i>	1

<b>Classi di rischio</b>	<b>Rischio di eventi trombotici art-ven</b>
Score 0-1	1.5%-2.4%
Score >1	25.1%
Score >3	65.2%

(Al-Ali 2019) – Leucemie Acute

<b>Predittore</b>	<b>Score</b>
<i>Precedente evento tromboembolico venoso</i>	3
<i>ALL</i>	2
<i>Conta piastrinica alla diagnosi &gt; 50.000/mcl</i>	1

<b>Classi di rischio</b>	<b>Rischio di eventi trombotici (12 mesi)</b>
Score 0-2	10.5%
Score >=3	44%

Tabelle sinottiche dei RAM per il TEV nei pazienti con linfoma

Score	Khorana	ThroLy (Antic 2017)	Lyv	Hohaus	TicLympho
ROC: AUC	0,62 0.503 (0.431-0.574) p=0.09§	0.579 (0.500-0.648) p=0.0319§	0.775	na	0,783 (0.721-0.837)
C-statistics/Akaike	0.606^/326^	0.86-0.88/na	0.765^/234	na	na
Sensitivity	60%^	64-75% →45%§	82%	84%	93%
Specificity	63%^	87-90% →§	68%	55%	54%
PPV	24%	25-28% →50%§ 65% (score>4)	35%	20%	23%
NPV	88%	97-98%	95%	96%	98%
Validation cohorts #	10 (2 neg)	4	1	1	1
Consistent validation?	no	yes			
Predict OS	no	yes	yes		na
Altro	Short/long	l'endpoint include eventi arteriosi^	long	Short; inpts	SNPs

^14/107 eventi erano infarti de miocardio o accidenti cerebrovascolari

§ Bastos-Oreira ^ Dharmavaram

PPV= prevalenza\*sensibilità / [prevalenza\*sensibilità+(1-specificità)\*(1-prevalenza)]

NPV = specificità\*(1-prevalenza)/[(1-sensibilità)\*prevalenza+specificità\*(1-prevalenza)]

Prevalenza = 106/624 nella coorte Dharmavaram e del 12% nella coorte Hohaus

Score	Khorana	Lyv	ThroLy	Hohaus	TicLympho
NNT (basal risk 5%, eff 100%)	12	7	4	6	9
Sensitivity	60%	82%^	75%	84%	93%
Specificity	63%	68%^	85%	55%	54%
TEV nei low-risk (1-NPV)	2.2-6.4%	3,8%	1.5-2.4%	3,6%	3%
TEV negli high-risk (PPV)	6-15%	16%	25%	19%	23%
Delta (high vs low risk)	<10%	>10%	>20%	>15%	>20%
OS	ext	+	+	na	na
N validation	>12,000	790	1820+>800	857 inpt	254
TRIPOD checklist		si			

^Dharmavaram 2020 supplementary material: dalla validazione dell'endpoint a 2 anni

Items	Khorana	ThroLy	Lyv	Hohaus	Tic-Lympho
BMI	x	x			
Hb<10	x	x			
PLT>350	x				
WBC>11	x		x		
Neu<1000		x			
Albumina			x		
Bulky			x	x	
Mediastino		x			x
Extranodale		x			
Histo			x		x
SNC				x	
ECOG		x		x	
immobilizz					x
Previous			art/ven		X
SNPs					x

## Search queries — RAM del TEV nel Mieloma Multiplo

EMBASE Jan 2010-June 2020		Records
#1	'Myeloma'/exp	
#2	'Thromboembolism'/exp	
#3	Score	
#1 AND #2 AND #3		148

## Search queries — RAM del TEV nei Linfomi

EMBASE June 2020		Records
#1	'Lymphoma'/exp	
#2	'Thromboembolism'/exp	
#3	Score	
#1 AND #2 AND #3		265

## Search queries — RAM del TEV nelle Leucemie Acute

EMBASE June 2020		Records
#1	'Acute Leukemia'/exp	
#2	'Thromboembolism'/exp	
#3	Score	
#1 AND #2 AND #3		115

## Search queries — DOAC nel Mieloma Multiplo

EMBASE June 2020		Records
#1	'Myeloma '/exp	
#2	Apixaban OR Rivaroxaban OR Dabigatran	
#1 AND #2		128

## Search queries — DOAC nei Linfomi

EMBASE June 2020		Records
#1	'Lymphoma'/exp	
#2	Apixaban OR Rivaroxaban OR Dabigatran	
#1 AND #2		127

## Performance of RAM del TEV nel MIELOMA MULTIPLO

IMPEDE-TEV (Sanfilippo 2019; coorte di sviluppo)

	TEV	Not TEV	
Intermediate/high risk	192	1750	1942
Low risk	67	2178	2245
	259	3928	

IMPEDE-TEV (Chalayer 2016: 100% IMID)

	TEV	Not TEV	
Intermediate/high risk	7	52	59
Low risk	7	111	118
	14	163	177

IMPEDE-TEV (Covut 2019 TEV)

	TEV	Not TEV	
Intermediate/high risk	21	152	173
Low risk	1	36	37
	22	188	210

IMPEDE-TEV (Calafiore 2020; 3<sup>^</sup> line; 102/112 IMID)

	TEV	Not TEV	
Intermediate/high risk	10	70	80
Low risk	0	32	32
	10	102	112

IMPEDE-TEV (Alfozo 2019)

	TEV	Not TEV	
Intermediate/high risk	9	40	49
Low risk	0	58	58
	9	98	107

POOL ANALYSIS score IMPEDE-TEV (Cnalayer, Covut 2019, Calafiore, Alfonso)

	TEV	Not TEV	
Intermediate/high risk	47	314	361
Low risk	8	237	245
	55	551	

SAVED (Li 2019)

	TEV	Not TEV	
Intermediate/high risk	82	604	682
Low risk	120	1593	1711
	202	2197	

NCCN (Li 2019)

	TEV	Not TEV	
Intermediate/high risk	92	931	1023
Low risk	110	1264	1374
	202	2195	

IMWG (Backer 2019)

	TEV	Not TEV	
Intermediate/high risk <sup>^</sup>	69	169	238
Low risk	11	42	53
	80	211	

<sup>^</sup>score >1

IMWG (Bradbury 2017, Bradbury 2020)

	TEV	Not TEV	
Intermediate/high risk	229	1870	2099
Low risk	187	1552	1739
	416	3422	3838

POOL ANALYSIS score IMWG/NCCN (Backer, Bradbury, Li)

	TEV	Not TEV	
Intermediate/high risk	390	2970	3360
Low risk	308	2858	3166
	698	5828	

Khorana score (Sanfilippo 2018)

	TEV	Not TEV	
Intermediate/high risk	85	1418	1503
Low risk	83	1288	1371
	168	2706	



## Performance of RAM del TEV nei LINFOMI

Hohaus 2018

	TEV	Not TEV	
Intermediate/high risk	30	332	362
Low risk	11 <sup>^</sup>	430	441
			803

<sup>^</sup> 7 sintomatiche

Khorana score – Santi 2018

	TEV	Not TEV	
Score >2	10	121	141
Score 1-2	31	1017	1048
	41	1148	

Khorana score – Santi 2018

	TEV	Not TEV	
Score >=2	26	474	500
Score 1	15	674	689
	41	1148	

## Performance of RAM del TEV nella LAM

Al-Ani 2019

	TEV	Not TEV	
Intermediate/high risk	31	42	73
Low risk	40	388	428
	71	430	

## AGREE

<b>Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE</b>		
<b>Item e descrizione</b>	<b>Criteri di reporting</b>	
<b>1. OBIETTIVI</b> <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	✓
<b>2. QUESITI</b> <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	✓
<b>3. POPOLAZIONE</b> <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)	

<b>Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS</b>		
<b>Item e descrizione</b>	<b>Criteri di reporting</b>	
<b>4. MEMBRI DEL GRUPPO</b> <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	✓
<b>5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET</b> <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	
<b>6. UTILIZZATORI TARGET</b> <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.)	✓
--	--	---

<b>Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO</b>		
<b>Item e descrizione</b>	<b>Criteri di reporting</b>	
<b>7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA</b> <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	✓
<b>8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE</b> <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)	
<b>9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE</b>	Contesto assistenziale (se rilevante)	✓
	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><b>10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI</b> <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><b>11. BENEFICI E RISCHI</b> <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	✓
<b>12. LEGAME ESPLICITO TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI</b> <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	✓
<b>13. REVISIONE ESTERNA</b> <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)	✓
<b>14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO</b> <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	
<b>15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE</b> <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	
<b>16. OPZIONI DI GESTIONE</b> <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	✓
<b>17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI</b> <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	
<b>18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE</b> <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	
<b>19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE</b> <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"> <li>○ Sommario dei documenti della linea guida</li> <li>○ Link a checklist e algoritmi</li> <li>○ Link a manuali <i>how-to</i></li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18)</li> <li>○ Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18)</li> <li>○ Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida</li> </ul>	
<b>20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE</b> <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	✓
<b>21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO</b> <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	

<b>Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE</b>		
<b>Item e descrizione</b>	<b>Criteri di reporting</b>	
<b>22. ENTE FINANZIATORE</b> <i>Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.</i>	Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento	✓
	Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	
<b>23. CONFLITTI DI INTERESSE</b> <i>Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.</i>	Tipologie di conflitti di interessi considerate	✓
	Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse	
	Descrizione dei conflitti di interesse	✓
	Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	

## Riferimenti bibliografici

- Abdulla A, Davis WM, Ratnaweera N, et al. A Meta-Analysis of Case Fatality Rates of Recurrent Venous Thromboembolism and Major Bleeding in Patients with Cancer. *Thromb Haemost* 2020;120:702-713.
- Abufara AO, Ma'koseh M, Mansour A, et al. High incidence of venous thromboembolic events (TEV) in patients with diffuse large b-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2019;30 suppl 5: v725- [G1, L0]
- Agiular C, Duenas A, Sevil F, et al. Use of direct oral anticoagulants as primary or secondary prophylaxis of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma on immunomodulatory drugs. *HemaSphere* 2020;4 suppl 1: 948- [G6, M1, L1]
- Ahrari A, Al-Ani F, Wang YP, et al. Treatment of venous thromboembolism in acute leukemia: A systematic review. *Thromb Res* 2019;178:1-6. [G1, M0]
- Al-Ani F, Bermejo JMB, Mateos M-V, et al. Thromboprophylaxis in multiple myeloma patients treated with lenalidomide – A systematic review. *Thromb Res* 2016;141:84-90. [G1, M0]
- Al-Ani F, Wang YP, Lazo-Langner A. Development of a clinical prediction rule for venous thromboembolism in patients with acute leukemia. *Thromb Haemost* 2020;120:322-8. [G1, A0]
- Alfonzo IM, Askari E, Rodriguez DV, et al. Risk of developing venous thromboembolism in multiple myeloma: based on current TEV risk assessment models: IMPEDE TEV score & MWG guidelines. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2019;19; supplement 10: e196- [G1, M0]
- Antic D, Milic N, Nikolovski S, et al. Comparative analysis of predictive models for thromboembolic events in lymphoma patients. *Res Pract Thromb Haemost* 2017;1 - suppl 1: 1148-49. [G1, L0]
- Antic D, Milic N, Nikolovski S, et al. Comparative analysis of predictive models for thromboembolic events in lymphoma patients. *Haematologica* 2017;102 suppl 2: 160-161. [G1, L0]
- Ayyappan SR, Gupta V, Diamond A, et al. Venous thromboembolic events in diffuse large B cell lymphoma patients: risk factors and outcomes. *Blood* 2016;128:22 [G1, L0]
- Backer H, Brown AR, Mahnken JD, et al. Application of risk factors for venous thromboembolism in patients with multiple myeloma starting chemotherapy, a real-world evaluation. *Cancer Med* 2019;8:455-62. [G1, M0]
- Balsorano P, Virgili G, Villa G. Peripherally inserted central catheter-related thrombosis rate in modern vascular era – when insertion technique matters a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Access* 2020;21:45-54. [G7]
- Bao Y, Gao B, Yan P, et al. The effectiveness and safety of thromboprophylaxis in cancer patients based on Khorana score: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Transpl Oncol* 2020;11:1992-2001. [G3]
- Barbarawi M, Zayed Y, Kheiri B, et al. The role of anticoagulation in venous thromboembolism primary prophylaxis in patients with malignancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res* 2019;181:36-45. [G3]
- Bastos M, ortiz J, Pradillo V, et al. A validation, with new clinical applicability, of a clinical-genetic risk model that predicts thrombosis with high sensitivity in patients with lymphoma. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3 suppl 1: 191- [G1, L0]
- Bernstein M, Barrera I, Ranger J, et al. Assessing physician adherence to clinical practice guidelines in the management of cancer-associated venous thromboembolism: a retrospective analysis from a tertiary care centre in Canada. *Thromb Res* 2018;164 suppl 1: S 204-S205. [G1, G3]
- Blau R, Hernandez M, Berthou C, et al. European post-approval safety study (PASS) of relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): TEV incidence, risk factors, and use of antithrombotic prophylaxis in MM patients treated with lenalidomide. *Haematologica* 2015;100 suppl 1: 253- [M1]
- Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *J Am Med Assoc* 2005;293:715-22. [G3]
- Boch FTM, Mudler FI, Kamphuisen PW, et al. Primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients with a high Khorana score: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2020;20:5215-25.
- Bond A, Bradbury C. Thromboembolism in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma: past and future practice in a tertiary center. *Br J haematol* 2020;189 suppl 1. [A4]
- Borchmann S, Muller H, Hude I, et al. Thrombosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis of three prospective randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) trials. *Ann Oncol* 2019;30:1329-34. [G1, L0]
- Bosch FT, Mudler FI, Kamphuisen PW, et al. Primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients with a high Khorana score: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2020;2020;4:5215. [G3]

- Boyle EM, Fouquet F, manier G, et al. Immunomodulator drug-based therapy in myeloma and the occurrence of thrombosis. *Expert Rev Hematol* 2012;5:619-29. [M1]
- Bradbury CA, Craig Z, Cook G, et al. Thrombosis in patients with myeloma treated in the Myeloma IX and Myeloma XI phase 3 randomized controlled trials. *Blood* 2020;136:1091-1104. [M3]
- Bradbury CA, Jenner MW, Striha A, et al. Thrombotic events in patients with myeloma treated with immunomodulatory drugs; results of the myeloma XI study. *Blood*. 2017;130(suppl 1):553-553. [G1, M0, M3]
- Breccia M, Avvisati G, Latagliata R, et al. Occurrence of thrombotic events in acute promyelocytic leukemia correlates with consistent immunophenotypic and molecular features. *Leukemia* 2007; 21:79–83. [P1]
- Brunetti ND, Tricarico L, Correale M, et al. Direct oral anticoagulants more effective than low-molecular-weight heparin for venous thrombo-embolism in cancer: an updated meta-analysis of randomized trials. *J thromb Thrombolysis* 2020;50:305-10. [G6, M1, L1]
- Bruzzese A, Chistolini A, Morano SG, et al. Peripherally inserted central catheter in patients with acute myeloid leukemia: incidence and risk factors for premature removal. *Leuk Lymphoma* 2020;61:2265-7. [G7]
- Calafiore V, Giamporcaro S, Conticello C, et al. A real-life survey of venous thromboembolic events occurring in myeloma patients treated in third line with second-generation novel agents. *J Clin Med* 2020;9:1-14. [G1, M0]
- Campos-Cabrera G, Mendez-garcia E, Campos-cabrera S, et al. Rivaroxaban or aspirin as thromboprophylaxis in multiple myeloma. *Blood* 2018;132, suppl 1 [G6, M1]
- Cao S, Dharmavaram G, Bourghan KM, et al. Lymphoma-specific venous thromboembolism score (LYV-score): use of lymphoma subtype to refine risk prediction. *Blood* 2019; 134 suppl 1. [G1, L0]
- Carney BJ, Uhlmann EJ, Puligandla M, et al. Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants in patients with brain tumors. *J Thromb Haemost* 2019; 17:72-76 [G6, L1]
- Caro S, Dharmavaram G, Boughan KM, et al. Lymphoma-specific venous thromboembolism score (LYV-score): use of lymphoma subtype to refine risk prediction. *Blood* 2019 134 supplement 1. [G1,L0]
- Carrier M, Le Gal G, Tay J, et al. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9:653-63. [M1]
- Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18019 patients and 1149 events. *Blood* 2010;115:5322-5328. [L1]
- Catania G, Contino L, Santi R, et al. Incidence of venous thromboembolism (TEV) in acute myeloid leukemia (AML): Risk assessment by Padua Prediction Score (PPS): Monocentric experience. *Thrombosis Research* 2014 134 SUPPL. 2 (S65-) [G1, A0]
- Chakraborty R, Riaz IB, Malik SU, et al. Venous thromboembolism risk with contemporary lenalidomide-based regimens despite thromboprophylaxis in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2020;126:1640-50. [M1, M2]
- Chalayer E, Bourmaud A, Tinquaut F, et al. Cost-effectiveness analysis of low-molecular-weight heparin versus aspirin thromboprophylaxis in patients newly diagnosed with multiple myeloma. *Thromb res* 2016;145:119-25. [M1, M2]
- Chalayer E, Chapelle C, Leleu X, et al. Does the choice of thrombotic prophylactic drug depend in the known risk factors of patients with multiple myeloma in clinical practice? *Thromb res* 2016;143:101-102 [G1, M0]
- Chalayer E, Chapelle C, leleu X, et al. usual risk factors do not predict venous thromboembolism in newly diagnosed myeloma treated with immunomodulatory drugs. *Am J Hematol* 2016;91:E455-56. [G1, M0]
- Chalayer E, teste A, Guyotat D, et al. Predicting the risk of venous thromboembolism in newly diagnosed myeloma with immunomodulatory drugs: external validation of the IMPEDE TEV score. *Am J Hematol* 2020;95:E18-E20. [G1, M0]
- Chen H, Tao R, Zhao H, et al. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer with direct oral anticoagulants. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2020;99:5 (e1900-) [G6, M1, L1]
- Chen R, Liu X, Kanfar S, et al. Risk of thrombosis in adult Philadelphia-positive ALL treated with an asparaginase-free pediatric-inspired ALL regimen with imatinib. *Blood* 2019. [A2, A3]
- Chopra V, kaatz S, Conlon A, et al. The Michigan Risk Score to predict peripherally inserted central catheter-associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2017;15:1951-62. [G7]
- Chopra V, Ratz D, Kuhn L, et al. Peripherally inserted central catheter-related deep vein thrombosis: contemporary patterns and predictors. *J Thromb Haemost* 2014;12:847-54. [G7]
- Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trials. *Br Med J* 2006;332:325-9. [G2]

- Cornelissen LL, Kreuger AL, Caram-Deelder C, et al. Thrombocytopenia and the effect of platelet transfusions on the occurrence of intracranial hemorrhage in patients with acute leukemia - a nested case-control study. *Ann Hematol* 2020 doi: 10.1007/s00277-020-04298-7. [G2]
- Cornell RF, Coldhaber SZ, Engelhart BG, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br j haematol* 2020;190:4: 555-61. [M1]
- Covut F, Ahmed R, Samaras CJ, et al. External validation of the IMPEDE TEV risk score in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients. *Blood* 2019;134, supplement 1 [G1, M0]
- Covut F, Ahmed R, Chawla S, et al. validation of the impede VTE score for prediction of venous thromboembolism in multiple myeloma: a retrospective cohort study. *Br J Haematol* 2021 (in press 17<sup>th</sup> May)
- Crowther Z, Doyle J, Taylor S, Ali N. Clinical outcomes of multiple myeloma patients treated with direct oral anticoagulants for immunomodulatory drug associated venous thromboembolism. *Blood* 2019;134 supplement 1. [G6, M1, L1]
- Dharmavaram G, Cao S, Sundaram S, et al. Aggressive lymphoma subtype is a risk factor for venous thrombosis. Development of lymphoma-specific venous thrombosis prediction models. *Am J Hematol* 2020;95:918-26. [G1, L0]
- Del Principe MI, Buccisano F, Maurillo L, et al Infections increase the risk of central venous catheter-related thrombosis in adult acute myeloid leukemia. *Thromb Res* 2013; 132:511-4. [G7]
- Eck RJ, Bult W, Wetterslev J, et al. Low dose-molecular-weight heparin for thrombosis prophylaxis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Clin Med* 2019;8: n. 203 [G3, G4]
- Ellis ML, Okano S, McCann A, et al. Catheter-related thrombosis incidence and risk factors in adult cancer patients with central venous access devices. *Intern Med J* 2020 doi: 10.1111/imj.14780. [G7]
- Estcourt LJ, Desborough M, brunskill SJ, et al. Antifibrinolytics (Lysine analogues) for the prevention of bleeding in people with haematological disorders. *Cochrane Database of Syst Rev* 2016: CD00973 [A1, P1]
- Etxeandia-Ikobaltzeta I, Zhang Y, Brundisini F, et al. Patient values and preferences regarding TE disease: a systematic review to inform American Society of hematology guidelines. *Blood Adv* 2020;4:953-68. [G1, G2, G3, G4, G5]
- Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 International clinical practice guidelines fro the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20:e566-81. [G3, G4]
- Foroutan F, Guyatt G, Zuk V, et al. GRADE Guidelines 28: use of GRADE for the assessment of evidence about prognostic factors: rating certainty in identification of groups of patients with different absolute risks. *J Clin Epidemiol* 2020;121:62-70.
- Fotiou D, Gavriatopoulou M, Ntasnasis-Stathopoulos I, et al. Updates on thrombotic events associated with multiple myeloma, *Expert Rev* 2019;12:355-65. [M1, M2]
- Fulcher J, Carrier M. Thromboembolism prophylaxis during L-asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia – time to reconsider current approaches? *Thromb res* 2020,188:100-102. [A2, A3]
- Gade IL, Braekkan S, Naess IA, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in hematological cancers: the Scandinavian thrombosis and cancer (STAC) cohort. *Thromb Res* 2017;158:157-60. [G2]
- Gangaraju R, Chen Y, Hageman L, et al. Clinical risk prediction model for venous thromboembolism (TEV) in allogeneic blood or marrow transplant (BMT) survivors. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3 (suppl 1): 708 [G1, A0, M3]
- Gonzalez XAA, Bayne HEF, Al-Ogaili A, et al. Comparison of in-patient outcomes and mortality of venous thromboembolism related hospitalizations between solid and hematological malignancies: a nationwide inpatient sample database analysis. *Phlebology* 2018;33:704-
- Greiner J, Schrappe M, Claviez A, et al. THROMBOTECT - a randomized study comparing low molecular weight heparin, antithrombin and unfractionated heparin for thromboprophylaxis during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Haematologica* 2019;104:756-765. [A3]
- Grisaru S, Spectre G, Kalish Y, et al. Increased risk of central venous catheter-associated thrombosis in acute promyelocytic leukemia: a single-institution experience. *Eur J Hematol* 2013;90:397-403. [G7, P1]
- Haddad PA, Hammoud D, Gallagher K. Efficacy of Primary Thromboprophylaxis Agents (PTA) in Multiple Myeloma (MM) Treated with Immunomodulators (IMiD): A Network Meta-Analysis [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4 (Suppl 1). <https://abstracts.isth.org/abstract/efficacy-of-primary-thromboprophylaxis-agents-pta-in-multiple-myeloma-mm-treated-with-immunomodulators-imid-a-network-meta-analysis/>. Accessed October 9, 2020.
- Hambley BC, Norsworthy KJ, Jasem J, et al. Fibrinogen consumption and use of heparin are risk factors for delayed bleeding during acute promyelocytic leukemia induction. *Leuk Res* 2019;83:106174 [P1]

- Hasmi H, Mirza A-S, Darwin A, et al. Venous thromboembolism associated with CD19-directed CAR T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020;4:4086-90. [L2]
- Hegerova L, Bachan A, Cao Q, et al. Catheter-Related Thrombosis in Patients with Lymphoma or Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Boil Blood Marrow Transplant* 2018;24:e20-25. [G7]
- Hohaus S, Bartolomei F, Cuccaro A, et al. Venous thromboembolism in lymphoma: risk stratification and antithrombotic prophylaxis. *Cancers* 2020;12:1291. [G1, L0]
- Hohaus S, Tisi MC, Bartolomei F, et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization. *Blood Cancer J* 2018;8:54. [G1, L0]
- Hou W, Zhang Y, Jin B, et al. Factors affecting thromboembolic early death in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide alone. *Blood Cells Molecules and Dis* 2019;79: article n 10235. [G2, P1]
- Jarvis KB, Nielsen RL, Gupta R, et al. Polygenic risk score-analysis of thromboembolism in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Thrombosis Research* 2020;196:15-20. [G1, A0]
- Kahale LA, Tsolakian IG, Hakoum MB, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous Catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD006468 [G7]
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of TEV in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S–e226S. [G1]
- Kang J, Sun W, Li H, et al. Variable D-dimer thresholds in predicting peripherally inserted central catheter-related vein thrombosis in patients with hematological malignancies: A pilot study. *Thromb Res* 2020;190:8-10 [G7]
- Key KS, Khorana AA, Kuderer N, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2019. JCO1901461. [G1, G4]
- Khorana AA, Mc Namara MG, Kakkar AK, et al. Assessing full benefit of rivaroxaban prophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer: thromboembolic events in the randomized CASSINI trial. *TH Open* 2020;2 (E107-E112). [G6, M1, L1]
- Klaassen ILM, Lauw MN, De Wetering MD, et al. TropicALL study: Thromboprophylaxis in Children treated for Acute Lymphoblastic Leukemia with Low-molecular-weight heparin: a multicenter randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2017;17:122.
- Kreher et al. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (OGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTV e.V.). *Ann Hematol* 2014;93:1953-63.
- Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Bjorkholm M, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010;115:4991-4998.
- Kirkizlar O, Alp Kirkizlar T, Umit EG, et al. The incidence of venous thromboembolism and impact on survival in Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2020;20:542-7. [G1, L0]
- Ku GH, White RH, Chew HK, et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia. Incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009;113:3911-3917. [G1, A1]
- Lee EJ, Smith BD, Merrey JW, et al. Patterns of venous thromboembolism prophylaxis during treatment of acute leukemia: results of a North American web-based survey. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:766-770. [G1, G2, G4, A1]
- Lelu X, Rodon P, Hulin C, et al MELISSE, a large multicentric observational study to determine risk factors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with immunomodulatory drugs. *Thromb haemost* 2013;110:844-51.
- Leung A, Heal C, Perera M, et al. A systematic review of patient-related risk factors for catheter-related thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2015;40:363-73. [G7]
- Li A, Kuderer NM, Garcia DA, et al. Direct oral anticoagulant for the prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2019;17:2141-51 [G6, M1, L1]
- Li A, Warnick G, Libby E, et al. Bleeding risk assessment model for older multiple myeloma patients on immunomodulatory drugs (IMiDs). *ISTH 2020*. PD 2124. [G2]
- Li A, Wu Q, Luo S, et al. Derivation and validation of a risk assessment model for immunomodulatory drug-associated thrombosis among patients with multiple myeloma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17:840-847. [G1, M0]
- Li A, Wu Q, Warnick G, et al. The incidence of thromboembolism for lenalidomide versus thalidomide in older patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Ann Hematol* 2020;99:121-6.

- Li P, Ning Y, Li M, et al. Aspirin is associated with reduced rates of venous thromboembolism in older patients with cancer. *J Cardiovasc Pharm Ther* 2020;15:456-65.
- Li Y, Yin Y, Wang J, et al. Analysis of predictive value of Caprini evaluation model and autar scale on picc-related venous thrombosis of lymphoma patients. *Int J Clin Exp Med* 2020;13:6810-16.
- Libourel EJ, Klerk C, van Norden Y, et al. OC-10 - Disseminated intravascular coagulation at diagnosis strongly predicts both arterial and venous thrombosis in acute myeloid leukemia patients. *Thromb res* 2016;140 suppl 1: S172
- Lim SH, Woo S, Kim S, et al. Cross-sectional study of patients with diffuse large B-cell lymphoma: assessing the effect of host status, tumor burden, and inflammatory activity on venous thromboembolism. *Cancer Res Treat* 2016;48:312-21. [G1, L0]
- Lipe B, Backer H, Weckbaugh B, et al. Validation of a thrombosis risk assessment model in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2016;34 suppl 15 [M0]
- Liu M, Wang G, Li Y, et al. Efficacy and safety of thromboprophylaxis in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12.
- Llamas P, Garcia Raso A, Lopez A, Alonso JM, Velasco D, Morillo D, Dbouk C, Vidal R, Cordoba R. ThroLyand Khorana Scores Comparison in a Group of Lymphoma Patients [abstract]. *Res Pract ThrombHaemost.* 2020; 4 (Suppl 1). <https://abstracts.isth.org/abstract/throly-and-khorana-scores-comparison-in-a-group-of-lymphoma-patients/>. Accessed October 9, 2020. [L0]
- Lund JL, Stgard LS, Prandoni P, et al. Incidence, determinants and the transient impact of cancer treatments on venous thromboembolism risk among lymphoma patients in Denmark. *Thromb Res* 2015;136:917-23.
- Lv S, Liu Y, Wei G, et al. The anticoagulants rivaroxaban and low molecular weight heparin prevent PICC-related upper extremity venous thrombosis in cancer patients. *Medicine* 2019;98:e17894. [G7]
- Lv Y, Hou Y, Pan B, et al. Risk associated with central Catheters for malignant tumor patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9:12376-12388. [G7]
- Lyman GH, Kuderer NM. Clinical practice guidelines for the treatment and prevention of cancer-associated thrombosis. *Thromb res* 2020;191 (suppl 1): S79-84.
- Mahajan A, Brunson A, Keegan THM, et al. High incidence of venous thromboembolism and major bleeding in patients with primary CNS lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2020;61:2605-13. [G2]
- Man L, Morris A, Brown J, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients on immunomodulatory drugs. *J Thromb Thrombolysis* 2017;44:298-302 [G6, M1, L1]
- Mariggio E, Iori AP, Micozzi A, et al. Peripherally inserted central Catheters in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer* 2020;28:4193-99. [G7]
- Martens KL, da Costa WL, Davis C, et al. High-2-low risk assessment model to predict venous thromboembolism in allogeneic transplant patients after platelet engraftment. *Blood* 2020;136 suppl: 31-32.
- Mavrouvous G, Mermiri M, Chatzis DG, et al. Peripherally inserted central catheter lines for intensive care unit and onco-hematologic patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung* 2020 [G7]
- Miranda S, et al. Safety of Primary Thromboprophylaxis Using Apixaban in Ambulatory Cancer Patients with Intracranial Metastatic Disease or Primary Brain Tumors. *Thromb Haemost* 2019; 119: 1886-1887.
- Mirza S, Yun S, Al Ali N, et al. Validation of the Khorana score in acute myeloid leukemia patients : a single institution experience. *Blood* 2018;132 (suppl 1): 2278 [G1, A0]
- Mitchell L, Lambers M, Fledge S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukaemia: results of a multicenter cohort study. *Blood* 2010;115, 4999–5004. [G1, A0]
- Mitrovic M, Suvajdzic N, Elezovic I, et al. Thrombotic events in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2015;153:588-93. [G1, A0, P1]
- Mitrovic M, Virjievic M, Sabljic N, et al. Thrombosis in acute myeloid leukemia-who are the high risk patients? *HemaSphere* 2020;4 (Supplement 1):281-282. [G1, A0]
- Mitrovic M, Suvadzdjic N, Bogdanovic A, et al. International Society of Thrombosis and Haemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation  $\geq 6$ : a new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia. *Medical Oncology*;30:article number 478. [P1]
- Morano SG, Latagliata R, Girmenia C, et al. Catheter-associated bloodstream infections and thrombotic risk in hematologic patients with peripherally inserted central Catheters (PICC). *Cancer* 2015;23:3289-95. [G7]
- Mtzdorff A, Ledig B, Stuecker M, et al. Practice patterns for prophylaxis and treatment of cancer related venous thromboembolism (TEV) in Germany: comparison hematologists/oncologists (Hos) vs angiologists/phlebologists (Aps). *J Clin Oncol* 2015; 33: 15 suppl 1. [G7]



- Mudler FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2019;104:1277-87. [G1, L0]
- Napolitano M, Saccullo G, Marietta M, et al. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus. *Blood Trans* 2019;17:171-180. [G2]
- Napolitano M, Mansueto MF, Raso S, et al. Quality of life in patients with cancer under prolonged anticoagulation for high-risk deep vein thrombosis: a long-term follow-up, *Clin Appl Thromb Haemost* 2020;26. [G3]
- Oliver R, Bygrave C, Cook G, et al. A survey of UK myeloma treating centers on thrombosis risk assessment and thromboprophylaxis practice in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2019;185 suppl 1: 130-131
- Orvain C, Balsat M, Tavernier E, et al. Thromboembolism prophylaxis in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated in the GRAALL-2005 study. *Blood* 2020;136:328-338. [A1]
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 20018;22:414-23. [G1, G4, M1]
- Paterno G, Del Principe MI, Tesi C, et al. Impact of thrombotic events on survival in patients with non-m3 acute myeloid leukemia. *HemaSphere* 2020;4 supplement 1 (782-). [G1, A0]
- Pegourie B, Karlin L, benboubker L, et al. Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-related myeloma patients: Myelaxat, a phase 2 pilot study. *Am J Hematol* 2019;94:635-64. [M1]
- Pelland-Marcotte MC, Tole S, Pechlivanoglou P, et al. Effectiveness and Safety of Primary Thromboprophylaxis in Children with Cancer: A Systematic Review of the Literature and Network Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2019;119:2034-2042.
- Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1959-1965 [G4]
- Phusanti S, Anchaisuksiri P. Venous thromboembolism in patients with lymphoma. *Res Pract Thromb Haemost* 2017;1 suppl 1: 1060-
- 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: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Rev* 2019;11: CD013487
- Piedra KM, Hassoun H, Buie LW, et al. TEV rates and safety analysis of newly diagnosed multiple myeloma patients receiving carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone (KRD) with or without rivaroxaban prophylaxis. *Blood* 2019; 134, suppl 1.
- Phusanti S, Anchaisuksiri P. Venous thromboembolism in patients with lymphoma. *Res Pract Thromb Haemost* 2017;1 suppl 1 : 1060-61. [G1, L0]
- Rank CU, Lyngaard LS, Als-Nielsen B, et al. Prophylaxis of thromboembolism during therapy with asparaginase in adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2020:CD013399 [A2, A3]
- Refaei M, Fernandes B, Brandwein J. Incidence of catheter-related thrombosis in acute leukemia patients: a comparative, retrospective study of the safety of peripherally inserted vs. centrally inserted central venous catheters *Ann Hematol* 2016;95:2057–2064 [G7]
- Revelles Pennas M, Caparros Miranda IS, Cabrebra Ruiz FJ, et al Application of an antithrombotic prophylaxis protocol in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide-dexamethasone in our center. *Thrombosis incidence. Thromb Res* 2018;164 suppl 1: S236- [M1, M2]
- Rupa –Matysek J, Gil K, Kazmierczak M, et al. Prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies: validation of the Khorana Risk Score. *Med Oncol* 2018;35 suppl 1: n 5 [G1, L0]
- Rupa-Matysek J, Lembicz M, Rogowska EK, et al. Evaluation of risk factors and assessment models for predicting venous thromboembolism in lung cancer patients. *Med Oncol* 2018;35: n 63 [G1, L0]
- Russell L, Holst LB, Kjeldsen L, et al. Risks of bleeding and thrombosis in intensive care unit patients with haematological malignancies. *Ann Intensive Care* 2017;7:11.
- Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, et al. Direct oral anticoagulants in patients with active cancer: a systematic review and meta-analysis *JACC: CardioOncology* 2020;2:528-40. [G6, M1, L1]
- Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Ay C, Carrier M. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1246–9.

- Sanfilippo K, Wang TF, Luo S, et al. Predictive ability of the Khorana score for venous thromboembolism (TEV) in multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 2018;36:e18733 [G1, M0]
- Sanfilippo KM, Luo S, Wang T-F, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE TEV score. *Am J Hematol* 2019;94:1176-84. [G1, M0]
- Santi RM, Ceccarelli M, Bernocco E, et al. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in non-Hodgkin lymphomas: a pooled-data analysis of 12 clinical trials of fondazione italiana linfomi (FIL). *Thromb Haemost* 2017;117:1615-21. [G1, L0]
- Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019; 133:1630-1643. [P1]
- Sayar Z, Czuprynska J, Patel J, et al. What are the difficulties in conducting randomized controlled trials of thromboprophylaxis in myeloma patients and how can we address these? Lessons from apixaban versus EBPM or aspirin as thromboprophylaxis in newly diagnosed multiple myeloma (TiMM) feasibility clinical trial. *J Thromb Haemost* 2019;48:315-22.
- Schefer B, Hausfeld A, Martin M, et al. Impact of exogenous antithrombin on low-molecular weight heparin anti-Xa activity assay in a pediatric and young adult leukemia and lymphoma cohort with variable antithrombin levels. *Pediatric Blood Cancer* 2020;67:e28654. [G4]
- Schoen MW, Carson KR, Luo S. Venous thromboembolism in multiple myeloma is associated with increased mortality. *Res Pract Thromb Haemost* 2020.
- Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv* 2018;2:2198.
- Schunemann HJ, Ventresca M, Crowther M, et al. Evaluating prophylactic heparin in ambulatory patients with solid tumors: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Haematol* 2020;7:e746-e755.
- Shalaby K, Kahn A, Silver E, et al. Lymphoma-associated pulmonary embolism burden in hospital admissions in the united states. *Blood* 2019;134. Suppl 1 [G2]
- Scrivens N, Sabria E, Bredesona C, et al. Comparison of complication rates and incidences associated with different peripherally inserted central Catheters (PICC) in patients with hematological malignancies: a retrospective cohort study. *Leukemia Lymphoma* 2020 Jan;61(1):156-164. [G7]
- Sibai H, Chen R, Liu X, et al. Anticoagulation prophylaxis reduces venous thromboembolism rate in adult acute lymphoblastic leukaemia treated with asparaginase-based therapy. *Br J Haematol* 2020 doi: 10.1111/bjh.16695 [A2, A3]
- Sibai H, Seki JT, Wang TQ, et al. Venous thromboembolism prevention during asparaginase-based therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Curr Oncol* 2016;23:e355-e361 [A2, A3]
- Slaughter E, Kynoch K. Evaluating the impact of central venous catheter materials and design on thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Worldviews on Evidence-Based Nursing* 2020;17:376-384. [G7]
- Sorigue M, Orna E, Sancho J-M, et al. Venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukemia treated with lenalidomide: a systematic review. *Leukemia Lymphoma* 2018;59:2602-2611. [L1]
- Sorigue M, Orna E, Sancho J-M. Venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukemia treated with lenalidomide: a systematic review. *Leuk Lymphoma* 2018 [L1]
- Storrar NPF, Mathur A, Johnson PRE, et al. Safety and efficacy of apixaban for routine thromboprophylaxis in myeloma patients treated with thalidomide- and lenalidomide-containing regimens. *Br J Haematol* 2018;185:142.4. [M1]
- Terpos E, Kleber M, Engelhart M, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015;100:1254-66. [M1, M2]
- Underwood B, Zhao Q, Walker A, et al. Incidence of venous thrombosis after peg-asparaginase in adolescent and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol Oncol* 2020;9:IJH28 [A2, A3]
- Vuyyala S, Ha LD, Connolly GC, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma: a single center retrospective analysis. *Am J Hematol* 2018;93:E69-70 [G1, L1]
- Waldron M, Siebenaller C, Hobbs BP, et al. Risk of venous thromboembolism in acute leukemias: a meta-analysis. *Blood* 2018; 132 suppl 1 [G1, A0]
- Wang TF, Zwicker JI, Ay C, et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients guidance from the SCC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2019;17:1772-8. [G6, M1, L1]
- Wang Y, Wang M, Ni Y, Lianz Z. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. *Hematology* 2020;25:63-70. [G6, M1, L1]

- Watson HG, Keeling DM, Laffan M, et al, for the British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *British Journal of Haematology* 2015;170, 640–648. [G7]
- Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2020;105:297-316. [L2]
- Yamshon S, Christos PJ, Demetres M, et al. Venous thromboembolism in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2018;2:1429-38. [L1]
- Yuen HLA, Slocombe A, heron V, et al. Patients with primary CNS lymphoma have high rates of venous thromboembolism during R-MPV chemotherapy. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3 suppl 1: 702-703. [L1]
- Yuen HLA, Zhao J, Chunilal S. Risk of upper limb venous thromboembolism from peripherally inserted Catheters in cancer patients receiving chemotherapy. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3 suppl 1: 700-701. [G1, L1, G7]
- Yidiz A, Albayrak M, Pala C, et al. The incidence and risk factors of thrombosis and the need for thromboprophylaxis in lymphoma and leukemia patients: a 9-year single cancer center experience. *J Oncol Pharm Pract* 2019 [doi-org.bvsp.idm.oclc.org/10.1177/1078155219851540](https://doi.org/bvsp.idm.oclc.org/10.1177/1078155219851540) [G3]
- Zaicker JI, Wang T-F, DeAngelo DJ, et al. The prevention and management of asparaginase-related venous thromboembolism in adults: guidance from the SCC on Hemostasis and Malignancy of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2020;18:278-84. [A2, A3]
- Zeng J, Zhang X, Lip GYH, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants for risk of cancer-associated venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019: 1076029619853629 [G6, M1, L1]
- Zoppellaro G, veronese N, Granziera S, et al Primary thromboembolic prevention in multiple myeloma patients: an exploratory meta-analysis on aspirin use. *Semin Hematol* 2018;55:182-4. [M1, M2]
- Swicker JI, Roopkumar J, Puligandla M, et al. Dose-adjusted enoxaparin thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients: a randomized, double-blinded multicenter phase 2 trial. *Blood Adv* 2020;4:2254-60. [G6]
- Pastori D, Marang A, Bisson A, et al. Thromboembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: a nationwide cohort study. *Cancer* 2021 (in press). <https://doi.org/10.1002/cncr.33470> [G2, A1, A2, M1, L1]
- de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin, *Blood* 2008;111:3395-402. [G2, P1]
- Mantha S, Goldman DA, Devlin SM, et al. Determinants of fatal bleeding during inductiontherapy for acute promyelocytic leukemia in the ATRA era. *Blood* 2017;129:1763-67. [G2, P1]
- Ablá O, Ribeiro RC, Testi AM, et al. Predictors of thrombohemorrhagic early death in children and adolescents with t(15;17)-positive acute promyelocytic leukemia treated with ATRA and chemotherapy. *Ann. Hematol* 2017;96:1449. [G2, P1]
- Rajpurkar M, Alonzo TA, Wand Y-C, et al. Risk markers for significant bleeding and thrombosis in pediatric acute promyelocytic leukemia; report from the Children’s Oncology group Study AAML0631. *J pediatr Hematol Oncol* 2019;41:51-55. [G2]
- Mitrovic M, Suvajdzic N, Bogadanovic A, et al. International Society of Thrombosis and Hemostasis System for disseminated intravascular coagulation  $\geq 6$ : a new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol* 2013;30:478. [G2]
- Taylor FB, Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86:1327–1330. [G2]
- Wang TF, Makar RS; Antic D, et al. Management of hemostatic complications in acute leukemia: guidance from the SSC of the ISTH. *Thromb Haemost* 2020;18:3174-83. [G2, A1, P1]
- Minamiguchi H, Fujita H, Atsuta Y, et al. Predictors of early death, serious hemorrhage, and differentiation syndrome in Japanese patients with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2020;99:2787-2800. [G2]
- Zhang Y, Hou W, Wang P, et al. Development of a risk grading system to identify patients with acute promyelocytic leukemia at high risk of early death. *Cancer Management and Research* 2018;10 3619–3627 [G2, P1]
-

## STRINGHE DI RICERCA DELLA LETTERATURA (EMBASE)

### E DIAGRAMMI PRISMA PER I 16 QUESITI

PICO G1 e G3: RAM VTE e rivalutazione del rischio

'Thromboembolism'/exp AND ('risk factor' OR 'scoring system') AND ('leukemia'/exp OR leukemia OR 'lymphoma'/exp OR lymphoma OR 'myeloma'/exp OR myeloma) AND [article]/lim AND [english]/lim AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [2010-2020]/py



Successive ricerche specifiche per i singoli RAM hanno incluso anche gli studi riportati come Meeting Abstracts.

I 35 studi selezionati sono indicizzati come [G1] nella lista bibliografica. Sono ulteriormente indicizzati come [L0] gli studi specifici per i linfomi e come [M0] gli studi specifici per i MM e come [A0] quelli specifici per le leucemie acute.

## PICO G2: score di rischio emorragico specifici

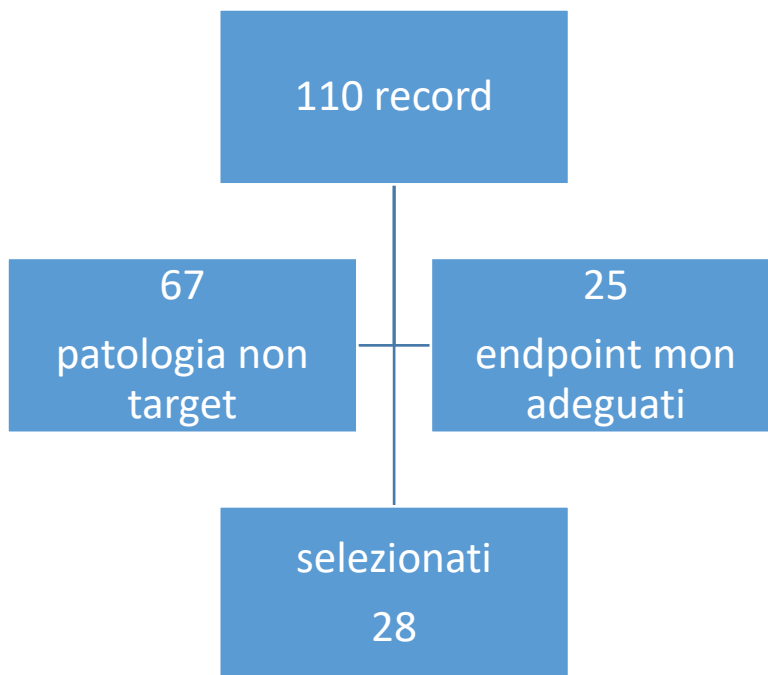
('bleeding'/exp OR bleeding OR 'hemorrhage'/exp OR hemorrhage) AND ('score'/exp OR score OR 'prediction'/exp OR prediction) AND ('leukemia'/exp OR leukemia OR 'lymphoma'/exp OR lymphoma OR 'myeloma'/exp OR myeloma) AND [article]/lim AND [english]/lim AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [2010-2020]/py



Le referenze selezionate sono indicizzate come **[G2]** nell'indice. A queste si aggiungono quelle incluse nelle ricerche specifiche P1 e P2.

## PICO G4: profilassi del VTE nei pazienti ad alto rischio

'thrombosis prevention' AND (lymphoma OR myeloma OR leukemia) AND [article]/lim AND [english]/lim AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [2010-2020]/py

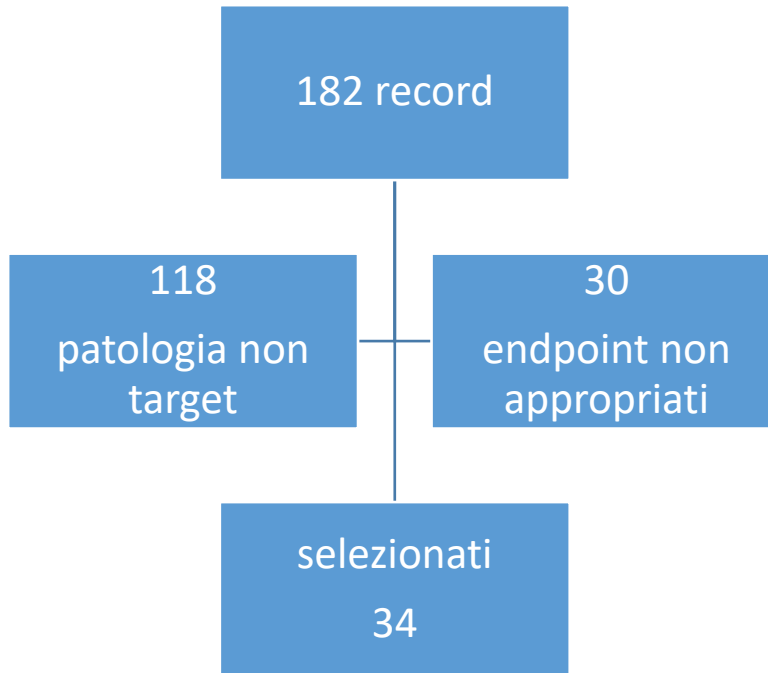


### REFERENZE RIPORTATE DALLA LINEA-GUIDA MASTER (ITAC 2019) E LORO AGGIORNAMENTI:

- 1) Di Nisio M, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;12: n. CD008500
- 2) Rutjes AWS et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;12: n. CD00850
- 3) 2AkI-EA, et al. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;9: n. CD006652
- 4) Becattini C et al. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. Haematologica 2020;105:838

## PICO G5: scelta della profilassi farmacologica

'thrombosis prevention' AND (lymphoma OR myeloma OR leukemia) AND [article]/lim AND [english]/lim AND [2010-2020]/py



Le referenze selezionate sono indicizzate come **[G5]** nella lista delle referenze bibliografiche.

## PICO G6: profilassi farmacologica nei ricoverati

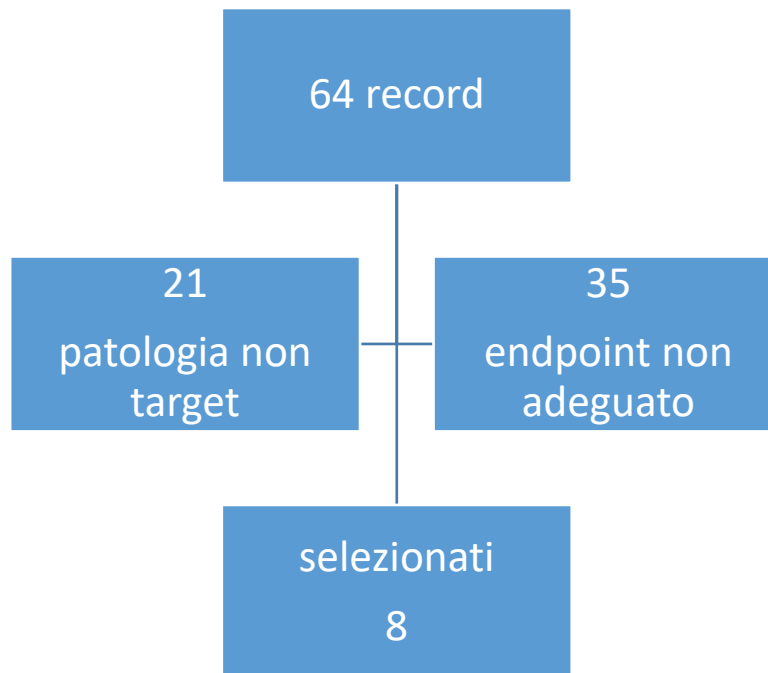
(fondaparinux OR apixaban OR rivaroxaban) AND (lymphoma OR myeloma OR leukemia) AND [article]/lim AND [english]/lim AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [2010-2020]/py





## PICO G7: profilassi del CRT

'catheter thrombosis' AND (lymphoma OR myeloma OR leukemia) AND [article]/lim AND [english]/lim AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [2010-2020]/py



Le referenze sono indicizzate come **[G7]** nella lista bibliografica.

La ricerca di cui sopra è stata completata verificando le meta-analisi disponibili sul CRT.

## PICO M1: profilassi con NOAC nel MM

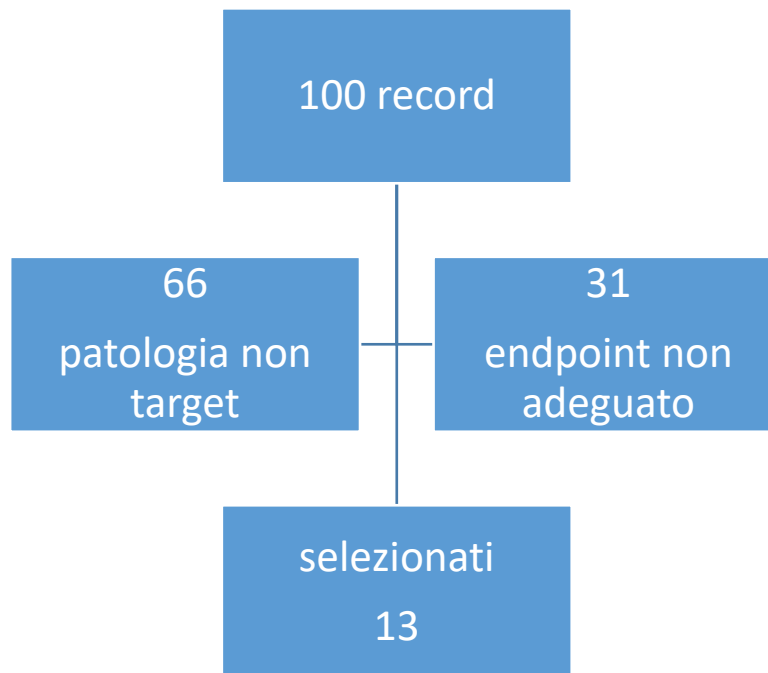
(apixaban OR rivaroxaban) AND myeloma AND [article]/lim AND [english]/lim AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [2010-2020]/py



Gli studi selezionati sono indicizzati come **[M1]** nella lista dei riferimenti bibliografici.

## PICO M2: profilassi con ASA nei MM basso rischio

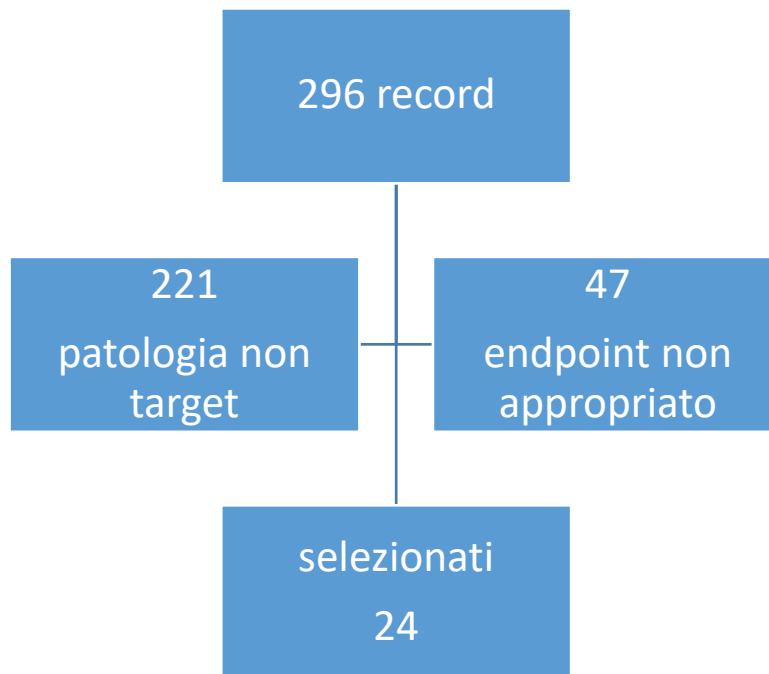
(aspirin OR 'acetetylsalicyic acid' OR asa) AND myeloma AND [article]/lim AND [english]/lim AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [2010-2020]/py



Le referenze selezionate sono indicizzate come [M2] nella lista delle referenze bibliografiche.

## PICO L1: profilassi nei linfomi eparine vs NOAC

(heparin OR apixaban OR rivaroxaban) AND lymphoma AND [article]/lim AND [english]/lim AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [2010-2020]/py

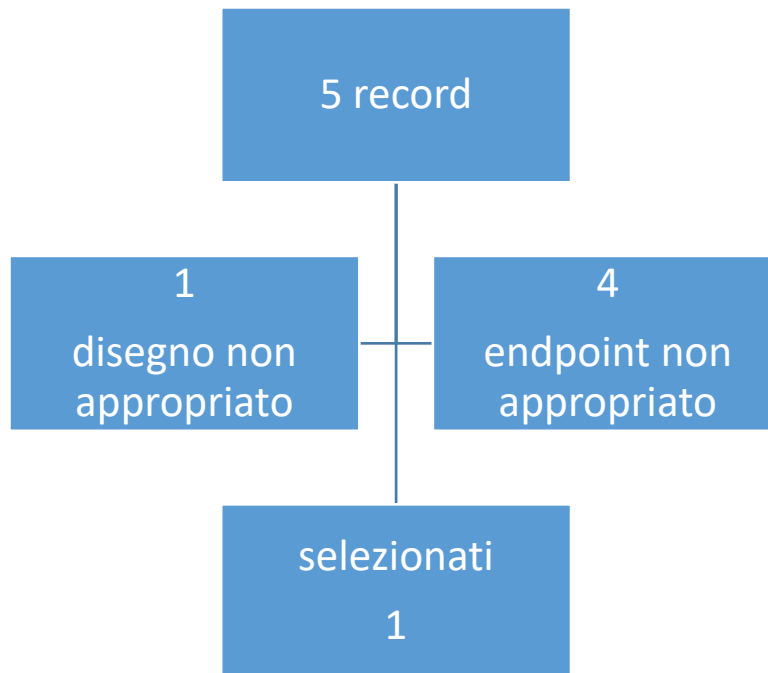


Sulla base delle referenze selezionate sono stati aggiunti anche 4 studi pubblicati solo come Meeting Abstract.

Le referenze selezionate sono indicizzate come [\[L1\]](#) nella lista delle referenze bibliografiche.

## PICO L2: profilassi nei riceventi CAR-T

(thrombosis OR thromboembolism) AND ('car t' OR axicabtagene OR isagenlecleucel) AND lymphoma AND [article]/lim AND [english]/lim AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [2010-2020]/py



## PICO A1: profilassi nelle leucemie acute mieloidi

'acute myeloid leukemia' AND (bleeding OR hemorrhage or thrombosis or thromboembolism) AND (prediction OR prevention) AND [article]/lim AND [english]/lim AND ([adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [2010-2020]/py



## PICO A2, A3: profilassi nelle LAL in trattamento con asparaginasi

asparaginase AND leukemia AND 'thrombosis prevention' AND [article]/lim AND [english]/lim AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [2010-2020]/py



## PICO A4: monitoraggio efficacia con anti-Xa

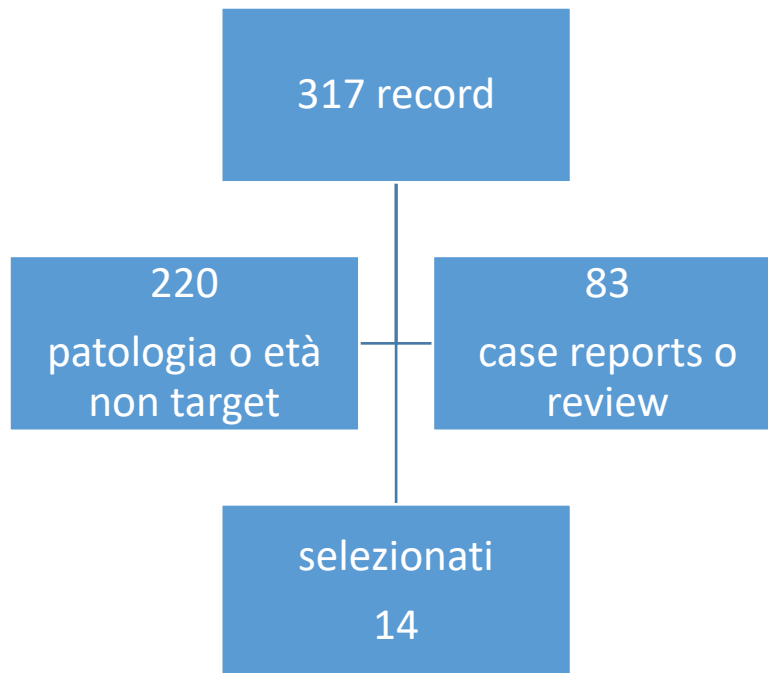
'low molecular weight heparin' AND 'patient monitoring' AND xa NOT rivaroxaban NOT apixaban AND [english]/lim AND [2010-2020]/py





## PICO P1: profilassi nelle APL

(bleeding OR hemorrhage OR thrombosis OR thromboembolism) AND 'promyelocytic leukemia' AND [english]/lim AND [2010-2020]/py AND [article]/lim AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim)



## Q5: Prophylaxis of VTE in medical cancer patients

- [Pelzer 2014] Intensified chemotherapy and simultaneous treatment with heparin in outpatients with pancreatic cancer - the CONKO 004 pilot trial. *BMC Cancer*. 14:204.
- [Zwicker 2013] Prediction and prevention of thromboembolic events with enoxaparin in cancer patients with elevated tissue factor-bearing microparticles: a randomized-controlled phase II trial (the Microtec study). *British Journal of Haematology*. 160(4):530-537.
- [Levine 2012] A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *Journal of Thrombosis & Haemostasis*. 10(5):807-814.
- [Haas 2012] TOPIC Investigators. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clinical & Applied Thrombosis/Hemostasis*. 18(2):159-65
- [Larocca 2012] Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 119(4):933-939.
- [Barni 2011] Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *Journal of Translational Medicine*. 9:179
- [Haas 2011] Heparin based prophylaxis to prevent venous thromboembolic events and death in patients with cancer - a subgroup analysis of CERTIFY. *BMC Cancer*. 11:316.
- [Palumbo 2011] Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 29(8):986-93, 2011 Mar 10.
- [Maraveyas 2012] Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. (FRAGEM trial) *Eur J Cancer*. 2012 Jun;48(9):1283-92
- [Macbeth 2015] Randomized Phase III Trial of Standard Therapy Plus Low Molecular Weight Heparin in Patients With Lung Cancer: FRAGMATIC Trial. *J Clin Oncol* 2015. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0268
- [Raskob 2018] Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615–24.
- [Young 2018] Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017–23.
- [Khorana 2008] Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902–07.
- [Khanal 2016] Venous thromboembolism in patients with hematologic malignancy and thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2016; 91: e468–e72.
- [Chai-Adisaksoha 2017] Outcomes of low-molecular-weight heparin treatment for venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumours. *Thromb Haemost* 2017; 117: 589–94.
- [Woodruff 2016] A post hoc analysis of dalteparin versus oral anticoagulant (VKA) therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism (rVTE) in patients with cancer and renal impairment. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42: 494–504.
- [Cohen 2013] Investigators of the MAGELLAN trial. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013;368(6):513–523.
- [Khorana 2019] CASSINI trial. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 720–28.
- [Carrier 2019] AVERT trial. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 711–19.
- [Ben-Aharon 2014] Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thrombo-prophylaxis in patients with solid malignancies - systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica*. 53(9):1230-1237
- [Di Nisio 2014] Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 8:CD008500, 2014.
- [Carrier 2014b] Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *American Journal of Medicine*. 127(1):82-6.e1.
- [Carrier 2011c] Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis & Haemostasis*. 9(4):653-663.
- [Phan 2014] Primary venous thromboembolism prophylaxis in patients with solid tumors: a meta-analysis. [Review]
- [Yu 2016] Adjuvant therapy with heparin in patients with lung cancer without indication for anticoagulants: a systematic review of the literature with meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2016; 12: 37–42.
- [Fuentes 2017] Meta-analysis on anticoagulation and prevention of thrombosis and mortality among patients with lung cancer. *Thromb Res* 2017; 154: 28–34.
- [Tun 2016] Benefit and risk of primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27: 270–74. *Journal of Thrombosis & Thrombolysis*. 38(2):241-249.
- [Kahale 2017] Oral anticoagulation in people with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD006466.
- [Alshehri 2016] Venous thromboembolism prophylaxis in brain tumor patients undergoing craniotomy: a meta-analysis. *J Neurooncol* 2016; 130: 561–70.

- [Che 2013]** The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin use for cancer treatment: a meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2013 Jul;24(5):433-439 .
- [Akl 2014d]** Oral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD006466.
- [Zhang 2013]** Efficacy and safety of adjunctive anticoagulation in patients with lung cancer without indication for anticoagulants: asystematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013. 68(5):442-450.
- [Robertson 2017]** Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Syst Rev* 2017; 2: CD001100.
- [Hakoum 2018]** Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1: CD006649.
- [Kahale 2018]** Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD006650.
- [Akl 2014e]** Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD006652.
- [Sanford 2014]** The effect of low molecular

**Q8: Prophylaxis of CRT**

**[Lavau-Denes 2013]** Prophylaxis of catheter-related deep vein thrombosis in cancer patients with low-dose warfarin, low molecular weight heparin, or control: a randomized, controlled, phase III study. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology*. 72(1):65-73.

**[Kahale 2018]** Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD006468.

**[Lv 2018]** Risk associated with central catheters for malignant tumor patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018; 9: 12376–88.

**[Akl 2014f]** Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 10:CD006468, 2014

**[Schoot 2013]** Systemic treatments for the prevention of venous thrombo-embolic events in paediatric cancer patients with tunnelled centralvenous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD009160

**[D'Ambrosio]** Anticoagulation for central venous catheters in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2014 Oct 2;371(14):1362-1363

**[Chopra 2013]** Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013 Jul 27;382(9889):311-25

## COI del Comitato Scientifico

	Di Nisio Marcello	Tosetto Alberto	Lessiani Gianfranco	Napolitano Mariasanta	Falanga Anna	De Stefano Valerio	Marietta Marco
1a	Impiego	no	no	no	no	no	no
1b	Consulenza	si	no	no	no	no	no
2a	Sovvenzioni alla ricerca	no	no	no	no	no	no
2b	Borse di studio, grant, fellowships	no	no	no	no	no	no
2c	Supporto per conferenze/attività di formazione	no	no	no	no	si	no
3a	Linee guida	no	no	no	no	si	no
3b	Altri progetti	no	si	no	si	no	no
4	Investimenti > 8000 euro	no	no	no	no	no	no
5a	Brevetti, marchi registrati, copyright	no	no	no	no	no	no
5b	Know how e/o diritti d'autore	no	no	no	no	no	no
6a	Parere d'esperto per processo normativo	no	no	no	no	no	no
6b	Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no	no	no	no	no
7a	Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no	no	no	no	no
7b	Contributo monetario/ benefit di altri enti	no	no	no	no	no	no
7c	Pagamenti/onorari per parlare di LG	no	no	no	no	no	no
7d	Altre circostanze che influenzano indipendenza	no	no	no	no	no	no

La SIE e il Gruppo di Sviluppo della presente linea-guida si impegnano a non presentare né pubblicare in tutto o in parte questo documento con logo SNLG prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite.

La SIE e il Gruppo di Sviluppo della linea-guida si impegnano inoltre a fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta.

## MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE, ed in particolare del Linea Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori conoscenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e ne l'escluso di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla 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 interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri della funzione e dei compiti assegnati da SIE.

Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto delle Statute, 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 interessi rilevanti per familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si conducano interessi, comuni scaturiti che potrebbero indebitamente influenzare e impartialità 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 scelti autori o a dichiarazioni pubbliche. La disclosure deve riportare nome e attività, all'altezza pianificata, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, affini o a potenziale ambito (compresa la LG). In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di interessi si rimanda alla Statuta SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale Metodologico pubblicati sul sito <http://www.sangiologia.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 [soggetti@nrcsangressi.it](mailto:soggetti@nrcsangressi.it)

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

- (i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* e uno studio regolativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indagine terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà iscritta nella relativa pubblicazione;
- (ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o di natura familiare (coniuge, convivente, parente o affina fino al 2° grado) categorico o hanno detenuto azioni di Azienda Farmaceutica sia in ombra 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 SPA di Azienda Farmaceutica sia in ombra, 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) ma, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (in 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 dal lavoro (es. esclusione dalla riunione o lavoro sinale all'interesse dichiarato e del relativo processo decisionale); (iii) esclusione totale (esclusione dalla partecipazione e la riunione ed il processo).

La compilazione del presente modulo implica l'accettazione della suddetta esclusioni e la visione delle stesse comparterà.

Il sottoscritto Marcello Di Niso:

Nato a Guardiagrele (CH) il 08-04-1975 C.F. DNSMCL75D08E243Y

Residente in via Amendola, 79 - CAP 66100 - CHIA CHI ET

Professione: Specialista in Medicina Interna

E-mail [m.diniso@unich.it](mailto:m.diniso@unich.it); Cellulare 328 3290026

Società: Associazione Istituti/Feder di appartenenza SINFET

Inquadramento professionale a:  Dipendente ente privato  Dipendente ente pubblico  Libero Professionista  altre \_\_\_\_\_ (specificare)

Rapporto con SIE:

socio

non socio

Ruolo nelle LG SIE:

componente Comitato Strategico (CS);

componente Comitato Metodologico/Componente Working Group (MWC);

componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linea Guida/Espresso Metodologico (EM);

componente Comitato Scientifico (CS);

componente Comitato Esterno (CE)

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

**Titolo/Argomento della LINEA GUIDA Profili del tromboembolismo venoso nelle neoplasie ematologiche\_\_\_\_\_**

*Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con NIH. Se la risposta è "Sì", è necessaria 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 [ ] 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 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 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 [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 e *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 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 amministrativa 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 pagamenti (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 (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 qualsiasi valutazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo

**Domande da 1 a 5** (aggiungere righe se necessario)

Interesse (specificare il tipo di domanda e la categoria (es. 1° impiego, "borghese", "vecchio dipendente ASI etc.))	Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse (riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione (a 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 stesso) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipendente, unità ricerca (tra cui))	Importo del pagamento o valore monetario (si consiglia di specificare 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)
Professore associato	Sanofi	Me medesimo	Euro 1440,00	22-02-2020
Professore associato	Danaher Sanofi	Me medesimo	Euro 1212,00	12-03-2020
Ricercatore tipo B	Bristol Myers Squibb	Me medesimo	Euro 1242,00	05-12-2019

Ricercatore tipo B	Bristol Myers Squibb	Me medesimo	Euro 1247,90	05-12-2019
Ricercatore tipo B	Daiichi Sankyo	Me medesimo	Euro 2000,90	25-07-2019
Ricercatore tipo B	Daiichi Sankyo	Me medesimo	Euro 1700,90	31-08-2019
Ricercatore tipo B	Bayer S.p.A.	Me medesimo	Euro 800,90	23-05-2019

#### Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento e caratteristiche 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 nei documenti finali della LG.

Data 21/04/2020

Firma

**DICHIARAZIONE**

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

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvedere 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 21/04/2020

Firma

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

Data 21/04/2020

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 assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti con le 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 in qualunque titolo nelle attività della stessa promossa, 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 onnicomprensivo 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'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se è 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 avorative, 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 (scope) 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.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 o inviato per email all'indirizzo [sar.regnasse@percognass.it](mailto:sar.regnasse@percognass.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 i principal investigator di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare a misura 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 affino 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 (a 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 lavoro attinente all'interesse dichiarato o 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 valutazione delle stesse compatibilmente

Il sottoscritto TOSETTO ALBERTO

Nato a VICENZA il 17/05/1965 C.F. TST LRT63P17L840C

Residente in VIA PALMA, 2 CAP 36048 Città BARBARANO MOSSANO

Professione MEDICO

E-mail alberto.tosetto@aulss8.veneto.it Cellulare 349 8718573

Ente di appartenenza AULSS 8 "BERICA"

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 Etico (CE)

Stakeholder (es. associazioni pazienti)

componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

**Titolo/Argomento della LINEA GUIDA:** Profilassi del tromboembolismo venoso nelle neoplasie

*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 copia al modulo.*

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

### 1. IMPIEGO E CONSCULENZA

**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, fellowship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni ecc)** 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 lei/ 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

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

### 5. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

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

- 5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluso 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 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 connessi 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 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 Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologico (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 ciascun interesse dichiarato, utilizzando in 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 e la categoria (es. 1° impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL, ecc.)]	Nome Società/Ente/Organizzazione relativa Interesse [riportare il nome della società, ente, azienda o 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 stesso) o a un familiare (es. coniuge) o a un dipendente, dipartimento, unità ricerca, etc.]	Importo del pagamento o valore monetario [es. congrua di importo giornaliero, mensile o annuale. Se non conosciuto 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, la parti coinvolto, 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 22 APR 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 22 APR 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 22 APR 2020

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'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività della stessa promozione, 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 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, compila 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 e, se a conoscenza, di altro 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 descrivere tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, ritenute di potenziale ambito (accet) 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 [www.sienetoronto.it](http://www.sienetoronto.it).

La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella della LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato su ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo [segreteria@sienetoronto.it](mailto:segreteria@sienetoronto.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) Gli individui che detengono o hanno detenuto titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri (HOP) o i cui familiari (collega, coniuge, partner, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto azioni di Aziende Farmaceutiche ed in particolare (ma non limitandosi a) le organizzazioni) avere 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, o da altri rapporti commerciali, o da altre attività commerciali, o da altre organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.

(iv) I soggetti che sono o sono stati all'organismo oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CS) che, sulla base della natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste un conflitto di interessi o che il conflitto di interessi è insignificante.

(v) I soggetti che sono o sono stati all'organismo oggetto di LG, se il conflitto di interessi è rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti condizioni: (i) partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse (ii) partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse (iii) partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse e dal relativo processo di approvazione della LG (iv) partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse e dal relativo processo di approvazione della LG (v) partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse e dal relativo processo di approvazione della LG.

(vi) I soggetti che sono o sono stati all'organismo oggetto di LG, se il conflitto di interessi è rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti condizioni: (i) partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse (ii) partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse (iii) partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse e dal relativo processo di approvazione della LG (iv) partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse e dal relativo processo di approvazione della LG (v) partecipazione con disclosure pubblica dell'interesse e dal relativo processo di approvazione della LG.

Nome e Cognome: \_\_\_\_\_ C.F. L88GFR63H29L1030

Città: PESCARA (PE) \_\_\_\_\_

Telefono: \_\_\_\_\_

Indirizzo: \_\_\_\_\_

Professione: [ ] medico [ ] farmacista [ ] infermiere [ ] altro [ ] Dipendente ente pubblico [ ] Libero Professionista [ ] altro

componente Comitato Esterno (CE)

Stakeholder (es. associazioni) interessati

componente segreteria tecnico-organizzativa (STO)

**Titolo/Argomento della LINEA GUIDA: PROBLEMI FARMACOBUSINESS E NUOVE TECNICHE ECONOMICHE**

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIF. 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 intervistato che ai suoi familiari (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 Contribuzioni si  no

2b Contribuzioni, grant, fellow-ship, o altre forme di finanziamento monetario e in natura (es. locazioni, ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, stipendi, borse di studio, missioni, etc) si  no

2c Spese dirette (es. viaggi) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione (es. seminari) di un'organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della LG in oggetto. si  no

### 3. COLLABORAZIONE A OPERE O ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi il suo dipartimento/la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da un'azienda farmaceutica o da un'azienda con un interesse analogo alla LG sopra indicata?

3a Attività di ricerca si  no

3b Attività di sviluppo si  no

4. INVESTIMENTI: ha investito o ha investito in un'azienda farmaceutica o in un'azienda con un interesse analogo alla LG sopra indicata, o in un fondo di investimento, o in un trust o holding, o in un fondo pensionistico o in un trust non nominale, ammesso che siano

investimenti diretti, e non attraverso un'intermediazione finanziaria (es. fondi comuni, fondi di hedge o altri titoli) si  no

5. PARTECIPAZIONE: ha partecipato o ha partecipato in un'azienda farmaceutica o in un'azienda con un interesse analogo alla LG sopra indicata, o in un fondo di investimento, o in un trust o holding, o in un fondo pensionistico o in un trust non nominale, ammesso che siano

partecipazioni dirette, e non attraverso un'intermediazione finanziaria (es. fondi comuni, fondi di hedge o altri titoli) si  no

6. PARTECIPAZIONE: ha partecipato o ha partecipato in un'azienda farmaceutica o in un'azienda con un interesse analogo alla LG sopra indicata, o in un fondo di investimento, o in un trust o holding, o in un fondo pensionistico o in un trust non nominale, ammesso che siano

partecipazioni indirette, e non attraverso un'intermediazione finanziaria (es. fondi comuni, fondi di hedge o altri titoli) si  no



Possibile 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 ha fornito un parere o una testimonianza di esperto, relativa alla tematica L.G. per conto di un ente/organizzazione aziendale 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 L.G. 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 i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

si  no

7b Ha ricevuto o riceve da SIE o altre persone o altri enti/organizzazioni/aziende che hanno

interessi in conflitto con i suoi interessi monetari o altri benefici?

si  no

7c Ha ricevuto o riceve da SIE o altri enti/organizzazioni/aziende che hanno interessi in conflitto con i suoi interessi (diritti di rimborso per le spese viaggio o alloggio) o oratori per parlare all'evento di cui sopra?

si  no

7d Ha ricevuto o riceve da SIE o altri enti/organizzazioni/aziende che hanno interessi in conflitto con i suoi interessi (risorse) o altri benefici che potrebbero compromettere o influenzare indebitamente la sua obiettività?

si  no

\*\*\*

8. Ha lavorato o lavora attualmente con funzioni di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologico (EM)

in uno studio registriativo che abbia coinvolto la ricerca

si  no

9. Si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascuna interesse dichiarata,

o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario. Il

Interesse	L'importo del	Periodo di
Pagamento o valore	monetario	riferimento
Indicare se è un	contratto di	[Indicare "Attuale/ Non
Interesse	[Indicare se è un	attuale" Se "Non
Indicare se è un	contratto di	attuale" indicare l'anno
Indicare se è un	contratto di	di cui (se non attuale)
Indicare se è un	contratto di	di scadenza]
Indicare se è un	contratto di	
Indicare se è un	contratto di	


**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	

**ACCETTAZIONE ALLA DIVULGAZIONE.** Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione delle informazioni rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Firma \_\_\_\_\_

**DICHIARAZIONE**

Le informazioni riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede. In caso di modifiche, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare una nuova dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle

Le informazioni riportate nella dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può essere utilizzata per le dimissioni dall'incarico.

Firma \_\_\_\_\_

Il presente documento è redatto in base alle finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di trasparenza e di buona gestione. Guida ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii c del

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 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 promossa, 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 in parziale 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 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 l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La disclosure deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziamento ambito (scopri 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.sieratologia.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@sieratologia.it](mailto:segreteria@sieratologia.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 principali 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 relativa pubblicazione.
- (ii) i soggetti che detengono o fanno 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 s/o in enti s/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 Azienda Farmaceutica s/o in enti s/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, per odio e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è rilevante 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 discussione pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale del lavoro (es. esclusione dalle riunioni o lavoro affilente 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 sottoscrittore

PAOLO PAOLO TONDI

Nato/a

IERCE

il 7/3/1955

C.F. IND

PLA 5507E506V

Residente in

VIGNA

CAP 00135

Città

VIA DELLA MENDICIA 165

Professione:

MEDECO - CHIRURGO

E-mail

paolo.tondi@uniroma1.it

Cellulare

3381303674

Società/ Associazione/ Istituto/ Ente di appartenenza

UNIVERSITA' (ATTOLIPA) DEL SACRO CUORE

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 PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO DELLE NEURASIE

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

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (come coniuge, convivente, affini e eventuali figli & eredi)

#### 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 Supporti (incluse 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

#### 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 Urologia sì [ ] no

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche sì [ ] no

#### 4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni lei/ ha avuto dagli 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 il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, 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, 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* (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 e giudiziario ha 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 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 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'impatto o valore quando necessario 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 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. un medico) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipendente, unità ricerca altro ecc.]	Importo del pagamento o valore monetario (si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo)	Periodo di riferimento dell'interesse (Indicare "Annuale" o "Non annuale" - Se "Non annuale" indicare l'anno o il mese (se appropriato) 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 21/4/2020

Firma V. Sola Pardi

**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 21/4/2020

Firma V. Sola Pardi

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. li 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 21/4/2020

Firma V. Sola Pardi

## MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nei sviluppi delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la prima e metà è necessario segnalare che è stato affidato ad esperti esterni delle ingenti competenze loro riconosciute. 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 è opportuno e opportuno che, nelle attività con la stessa premessa, in compliance con il regolamento alla valutazione della LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi situazione in cui un interesse personale (relazionale o politico) interferisce con lo svolgimento regolare del lavoro della banca e che compie mansioni da SIE.

Avvando il presente modulo, ogni soggetto lavora a rispetto della SIE e del manuale metodologico, conformemente anche al policy sul Conflicto di Interesse deve dichiarare ogni situazione relazionale, professionale e di ogni tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi derivanti da familiari e, se è conoscenza di altre parti con cui si condividono interessi comuni sostanziali che potrebbero potenzialmente influenzare le competenze del giudizio. Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamento o benefici finanziari da parte di qualsiasi ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stato autore o a dichiarazioni pubbliche. La disclosure deve riportare tutte le attività, attuali o potenziali, continuative e non commerciali, equivoche, imprecise, o ambigue, pertinenti al potenziale 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 alla 2017 in SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale metodologico pubblicati sul sito <http://www.agenzia-pubb.it>

La partecipazione a qualunque attività di SIE, in compliance con la 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@agenzia-pubb.it](mailto:segreteria@agenzia-pubb.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 principali investigatori di uno studio regolatorio sul patrimonio manager (capitolo 4) della linea guida che coinvolge la stessa valutazione partecipativa o coinvolgono la stesura di documenti per l'attività Regolatoria. Tali informazioni vanno inserite nella relativa pubblicazione;
- (ii) i soggetti cui vengono o hanno delegato titoli azionari, obbligazionari, stock option, altri titoli e i cui familiari (genitori, coniugati, parenti o altre fino a 2° grado) detengono o fanno detenere azioni di Azienza Farmaceutiche o in altro ente in organizzazioni, eventi, mercati correlati alla LG sul patrimonio prendono parte al progetto LG;
- (iii) i soggetti cui hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, commercio, partecipazioni a joint venture, partecipazioni a CDA di Aziende Farmaceutiche o in altri enti, organizzazioni, eventi, interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.

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

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia rilevante potenzialmente o possa essere 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'intervento (o esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro affidato all'intensità dichiarata o del relativo processo decisionale); (ii) assunzione totale o (alternativa) della partecipazione sia numerica ed al processo;

La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle succedette condizioni e la validazione della stessa competenza.

Partecipante MARILIANO PARIASANTA  
 Nato/a A. VECCHINO il 02/09/50 CF. NPCITN80P41A309E  
 Residente in P. BENEDETTI VERBA CAP BOCCIO Città VERBA BENEDETTI VERBA  
 Professione PSICOLOGO del tipo B con specializzazione in Psicodiagnostica  
 E-mail marycont@libero.it Cellulare 3398628303  
 Società/Associazione/Istituto/Fase di appartenenza UNIVERSITA' DI PALERMO, Dip.to Psicologia  
 Inquadramento professionale: [ ] Dipendente ente privato [X] Pendente unico 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/ Esperto Metodologo (EM)  
 componente Comitato Scientifico (CS)  
 componente Comitato Etico Esterno (CE)

[ ] Stakeholder (es. associazioni pazienti)

[ ] Componente segreteria tecnico-organizzativa (STO)

Titolo/Arpanomeno della LINEA GUIDA PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO NEGLI MEDICINE

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con NIE. Se la risposta è "SI", è necessario fornire maggiori informazioni sulle scelte in corso di studio.

Se la unità che ha demandato il programma o il soggetto interessato che ci siano familiari, figure care, colleghi, studenti, amici, parenti, amici del lavoro?

#### 1. IMPEGGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una telefonata o una visita 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 Borsa di Studio, grant, fellow-ship, o altre forme di finanziamento "onorario"

consulenza o (a) no ad esempio finanziamenti di prestazioni lavorative,

attrezzature, materiali, 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 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 si [ ] no [X]

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

#### 4. INVESTIMENTI

Attualmente o 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 e descrivere in dettaglio i seguenti investimenti: partecipazione a trust o holding, non necessari all'esercizio della pratica di medicina, un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust o un mutuo, oppure un altro tipo di investimento o in un ente o azienda farmaceutica o in un'attività 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 o joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. si [ ] 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, registered copyrights (includere le domande in corso) si  no  X
- 5b. Know-how o diritti di autore relativi 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 piano o una testimonianza di esperti, o ha prestato alla richiesta LCI, per conto di un'organizzazione o azienda farmaceutica. si  no  X
- 6b. Ha ricoperto un ruolo o posizione riservata a una rettilino, per cui ha rappresentato già interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LO di cui sopra? si  no  X

**7. ULTERIORI INFORMAZIONI**

- 7a. Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi (tra i quali si hanno sostanziali interessi come: personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, amici amministrativi o lavorativi)? si  no  X
- 7b. Escludendo SIE vi sono persone o altre organizzazioni/aziende che hanno esercitato in termini monetari o altri benefici? si  no  X
- 7c. Ha ricevuto pagamenti (diversi da onorari per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LCI 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 ineluttabilmente la sua obiettività o indipendenza? si  no  X

\*\*\*

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  X

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande del 7a-7d o 8a o 8b è sì, si prega di fornire ulteriori dettagli in maniera sintetica e schematica riportando solo i fatti.

In caso di risposta affermativa delle domande dell'intersezione di almeno una indicazione dell'esperto o valore quando vengono di conseguenza considerate significative.

Domande da L a 5 (aggiungere ogni se necessario)

Intersezione (prezioso o a carico on il farmaco Di base Alveo/Dependente (S1, ecc))	Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse (prezzo, il costo della società, ecc. attività, organizzazione, ecc. o in merito l'attività relativa all'interesse)	Soggetto cui si riferisce l'interesse (nome/firma o nome/numero o altro) (contatto: nome/cognome, indirizzo, telefono, email)	Importo del pagamento o valore monetario (in lire) o natura di quanto si è in grado di ricevere (mensile o annuale o altro) o per quanto tempo (concluso o in itinere)	Periodo di riferimento dell'interesse (Indicare "Anno di inizio" e "Anno di fine" indicando l'anno o l'anno (o anno) di conclusione)
CONFERENZA	BOCORRUX	NON ESISTE	6.000,00	2019
CONFERENZA	NOVO NOBIS	NON ESISTE	5.000,00	2018

CONVENIENZA POTENZIALITÀ	DAI SE	RECESSIONE	2000,00	SETT-2014
RELATORE	OCTAPHARITA	RECESSIONE	1500,00	OTT-2018
RELATORE	NOVONORDISK	RECESSIONE	3000,00	MAR-2014
RELATORE	KEDRION	RECESSIONE	1000,00	APRILE 2014
RELATORE	PIRELL	RECESSIONE	2000,00	APR-2019
RELATORE	PIRELL	RECESSIONE	120,00	AGOSTO 2019
RELATORE				

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, i periodi di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni item in  
 evidenza

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 10/09/19

Firma Flavia De Nappola

#### 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 la modifica verificatasi 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 10/09/19

Firma Flavia De Nappola

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.m.i. 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 10/09/19

Firma Flavia De Nappola

## MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nelle attività delle attività della SIE, ed in particolare delle Linee Guida (1) (2) per la pratica clinica è necessario escludere che le valutazioni siano influenzate ad aspetti decisi dalla migliore conoscenza del caso clinico, 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 nelle attività dalla 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 interferisca o potrebbe interferire con la loro propria imparzialità del dovere, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.

Attraverso il presente modulo ogni soggetto impegna 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 altra natura rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari o, 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 stato autore o a dichiarazioni pubbliche. La disclosure deve riportare tutte le attività, attuali o potenziali, professionali, commerciali o non commerciali economico-finanziarie, all'interno e potenzialmente ambito (scope) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli su tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale Metodologico pubblicati sul sito <http://www.siematologia.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@siematologia.it](mailto:segreteria@siematologia.it). Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'accusatoria e la limitazione delle partecipazioni al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

- (i) i soggetti che sono stati i principali 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 nelle relative pubblicazioni.
- (ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto titoli azionari, obbligazionari, stock option, alla pari o a cui famigliari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto azioni di Aziende Farmaceutiche ed in enti ed 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 ed in enti ed 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 (a 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 affinerente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); (iii) esclusione totale (sottrazione 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 Anna Falanga

Nata/a a Napoli il 18/04/53 C.F. BLNNNA53D58F839Q

Residente in Via Tito Legnani n. 2 CAP 24124 Città Bergamo

Professione: Docente universitari e primario ospedaliero

E-mail annafalanga@yahoo.com Cellulare 349-4475930

Società/ Associazione/ Istituto/ Ente di appartenenza Università di Milano Bicocca, e ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo

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 (C.St)

componente Comitato Metodologico/ Componente Working Group (MWG)

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

componente Comitato Scientifico (C.Sc)

componente Comitato Esterno (CE)

Stakeholder (es. assicurazioni presenti)

componente segreteria tecnico - organizzativa (STO)

TITOLO/Argomento della LINEA GUIDA PROFILASSI DEL TRONCO EMBOLOGICO VENOSO

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 ricordi che le domande si riferiscono sia al rapporto interessato che ai suoi eventuali rami o come consorzio, comitato, ufficio e percentuali fino al 3 gennaio.

#### 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 o non monetario (come ad esempio finanziamenti di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) si  no

2c Supporto (incluso compreso) 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 partecipazioni o trust o holding. Non necessario di comparazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un trust patrimoniale o in un trust con finalità caritative che vanta deroghe e se con nomi ricaduti nell'elenco 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 o 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) 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 un parere o 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, retribuita o non retribuita, 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 comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? sì | no [X]  
 7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefici? sì | no [X]  
 7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggi o alloggi) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? sì | no [X]  
 7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passato o presente non ancora menzionato 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 Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)**

- 8a E' 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 (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 titolo, l'azienda e la categoria (es. impiegato Dirigente Medico/Dipendente ASL, etc.))	Società/Ente/Organizzazione relativa interesse (specificare 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 altro. Specificare, negli appositi spazi)	Importo o valore di consiglio di assistenza se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo)	(Indicare "Attuale" o "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se appropriato) 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 20/09/2019

Firma

*Anna Falanga*

**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 20/09/2019

Firma

*Anna Falanga*

I dati personali forniti saranno raccolti da SIB per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIB nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Lince Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e s.m.t. si 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 20/09/2019

Firma



## MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello svolgimento 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'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività della stessa promossa, ivi compresa quella di produzione ed valutazione della 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 sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche i interessi rilevanti dei familiari o, se a conoscenza, di altre parti con cui si potrebbero avere interessi comuni sostanza che potrebbero inevitabilmente influenzare la imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale e su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di qualsiasi tipo, autorizzate o dichiarazioni pubbliche. La disclosure deve riportare tutte le attività, attive o passive, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (scopi) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli a il tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale metodologico pubblicati sul sito <http://www.siematologia.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@siecongress.it](mailto:segreteria@siecongress.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 coinvolga la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella nota relativa pubblicazione.
- (ii) I soggetti che detengono o hanno detenuto (titoli azionari, obbligazioni, stock option, diritti di voto) o i cui familiari (conuge, convivente, parente o affina fino al 3° grado) detengono o 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 proposte, partnership, partecipazioni a joint venture, partecipazioni a 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 interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia rilevante 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 dal voto (es. esclusione dalla riunione o lavoro aderente all'interesse dichiarato e da 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 l'estromissione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscritto Valerio De Stefano

Nato a Roma il 26/05/1956 C.F. DSTVL R56A26115011

Residente in Via Magliana Sabina 39 CAP 00199 Città Roma

Professione: Medico

E-mail [valerio.destefano@unicatt.it](mailto:valerio.destefano@unicatt.it) Cellulare 3473373191

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza Istituto di Ematologia, Università Cattolica, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, 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 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:** Profilassi del tromboembolismo venoso nelle neoplasie

*Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIt. 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 (non il vostro 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 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 [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 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 (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 necessario di connessione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non residenti, connesso 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 cioè derivato da proprietà, partnership, partecipazioni 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

5b *Know how* 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, autorità amministrative o lavorative)? si  no

7b Escludendo SIE 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 alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della 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 un grado di influenza 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.*

*Se caso di qualsiasi descrizione della natura dell'interesse o di mancata incorrezione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.*

**Domande da 1 a 5** (aggiungere righe se necessario)

Interesse (specificare il tipo di domanda e la categoria del relatore (ad esempio Dirigente Medico/Dependente ASL, ecc.))	Nome Società/Ente/Organizzazione relativa all'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. medico) o a un funzionario (es. dirigente) di sede, dipartimento, unità ricerca, altro, ecc.)	Importo del pagamento o valore monetario (in consiglio di sorveglianza se è un importo gestionale mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo)	Periodo di riferimento dell'interesse (Indicare: "Annuale", "Non annuale". Se "Non annuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di decorrenza)
6 - Supporto per la partecipazione a congressi	Bayer	Me medesimo	500 euro (iscrizione congresso ISTIT)	Luglio 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 I.C.

*Valerio Di Stefano*

Data 12 settembre 2019

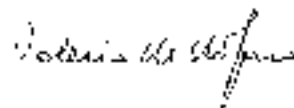
Firma

## 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 descriva le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

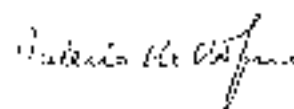
Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.



Data 12 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 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 settembre 2019

Firma

## MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIF ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti con la migliore competenza tecnico-scientifica, 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 dalla stessa promossa, vi compresa quella di produzione ed attuazione 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 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'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza di altre parti con cui si condividono interessi comuni (substantivi) che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o donazioni (previdenti) 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 (scope) 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.siematologia.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@siecongressi.it](mailto:segreteria@siecongressi.it).

Una risposta affermativa a una domanda del modulo per 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 registrato 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 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 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 a 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 potenziale conflitti d'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 da lavori (es. esclusione dalla riunione e lavoro attinente all'interesse dichiarato o 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

Il sottoscritto/a **MARCO MARSETTA**

Nata/a a **MODENA** il **28.1959** C.F. **MRCMRC69M02F257S**

Residente in **VIA GUARASCIO 31 CAP 41126** Città **MODENA**

Professione **MEDICO CHIRURGO**

E-mail [marco.marsetta@unimod.it](mailto:marco.marsetta@unimod.it) Cellulare **3487331647**

Società/ Associazione/ Istituto/ ente di appartenenza **Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena**

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 Etico (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 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, entro i suoi poteri, conviventi, affini e parenti (fino al 3 grado)*

### **1. IMPIEGO E CONSCIENZA**

**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** Consuezza 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, e 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 hai 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 comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non residenziale, o qualsiasi altro tipo di diversificati o se una nota di 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. 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* 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 aziendale farmaceutica si [ ] no [x ]
- 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 [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 connessi personali, professionali, finanziari e commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [x ]
- 7b Escludendo SIP 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 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 Linea 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

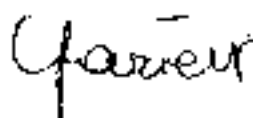
Interesse (specificare il tipo di domanda e la eccezione (es. impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL, etc.)	Nome Società/Ente/Organizzazione relativa Interesse (indicare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse)	Soggetto cui si riferisce l'interesse (specificare se si riferisce al soggetto stesso (genitore, coniugato) o a un familiare (es. coniuge) o altro, dipartimento, unità o cosa altro ecc.)	Importo del pagamento o valore monetario (se famiglia di specificare se è un importo generativo mensile o annuo. Se non dichiarato sarà considerato significativo)	Periodo di riferimento dell'interesse (Indicare "Attuale" Non attuale", Se "Non attuale" indicare il anno o l'anno (se l'istituzione di riferimento)


**Domande 6 – 7**

Descrivete l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e a chi degli elementi su e qui indicati dichiarate

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.

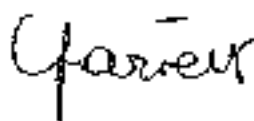


Data 22.9.2019

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 della 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.

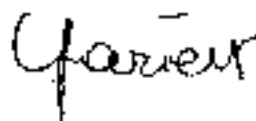


Data 22.9.2019

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 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

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Garrett".

Data 22.9.2019

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 delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali, potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'alelità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a sua volta in altre attività della stessa istituzione, si 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 nei doveri, nelle funzioni e nei 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 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 inevitabilmente 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 e 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 su tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale metodologico pubblicati sul sito <http://www.siematbio.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@siecongressi.it](mailto:segreteria@siecongressi.it)

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

- (i) i soggetti che sono stati il principal investigator di uno studio regolatorio 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 detengono o hanno detenuto titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino a 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 o 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.

La sussistenza di potenziale conflitto 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 interesse o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto pubblicamente 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 (estremizzazione 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 sottoscrittore Francesco Rodeghiero Nato/a a Asiago (VI) il 03/03/1950

C.F. RDGFNC50C03A465CRDGFNC50C03A465C Residenza in Via Fra' Paolo Sarpi 4H CAP 36100

Città Vicenza Professione: Medico Endrologo E-mail [rodeghiero@hemato.ven.it](mailto:rodeghiero@hemato.ven.it) Cellulare +39 335 8427327

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza Fondazione Progetto Ematologia

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:** Profilassi del tromboembolismo venoso nelle neoplasie ematologiche

*Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con l'IG. 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 (anche 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 Consulenze** 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 finanziamenti 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 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 di 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 la 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 e/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 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 pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della 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 (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 7a a 7d 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 comma e la categoria (es. 1° impiego Dipendente Medicodipendente ASI etc.)]	Società/Ente/Organizzazione relativa Interesse (ricordare 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 altra entità (es. dipartimento, unità ricerca altro ecc.)]	[si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale se non dichiarato sarà considerato significativo]	[Indicare "Annuale" o "Non annuale". Se "Non annuale" 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 28/10/2020

Firma

*Francesco Ruffiani*

#### 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 28/10/2020

Firma

*Francesco Ruffiani*

I dati personali forniti saranno raccolti da SIF per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIF nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e s.s.m.m. li 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 28/10/2020

Firma

*Francisco R. L. Pires*

## MODULO PER LA DICHLARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nelle molteplici attività scientifiche della SIF ed in particolare della Linea Guida (LG) per la pratica clinica è necessario garantire che le informazioni siano affidate ad esperti della migliore competenza tecnico-scientifica, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e a dell'opinioni di tutti i soggetti membri di SIF o coinvolti a qualunque titolo nelle attività della stessa promosse, ivi compresa quella di produzione ed valutazione delle LG, SIF richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario (materiale o morale) potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIF.

All'avere il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIF e del manuale metodologico, concernente anche la policy sul Confitto 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 (materiali) derivanti da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, o pubblicazioni di cui si sia stato autore o a dichiarazioni pubbliche. La disclosure deve riguardare tutte le attività, attuali e potenziali, commerciali o non commerciali, economiche (materiali) attinenti al potenziale ambito (scope) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Confitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIF, al Codice di Condotta ed al Manuale metodologico pubblicati sul sito [http://www.sif.it/area\\_scientifica/](http://www.sif.it/area_scientifica/)

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.it](mailto:segreteria@sif.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 coinvolga o suggerisca indicazioni terapeutiche o coadiuvare a 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, gift card o i cui familiari (conuge convivente partner o altre fino al 3° grado) detengono o hanno detenute azioni di Azienda Farmaceutica 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, partecipazione, partecipazione o joint venture, partecipazioni e COA 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, 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 dalle riunioni o lavoro allineato all'interesse dichiarato e nel 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 le violazioni delle stesse comporterà

Il sottoscritto/a Silvia Siracusa

Nato/a Edoardo il 20/06/62 CF. SRGSRG62030E3870

Residente in Taranto CAP 74100 Città Taranto

Professione Medico chirurgo

E-mail \_\_\_\_\_ Cellulare \_\_\_\_\_

Società/Associazione/Istituto/fonte di appartenenza UNIPA

Inquadramento professionale:  Dipendente ente privato  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 Metodologico (EM)  
 componente Comitato Scientifico (CS)  
 componente Comitato Esterno (CE)

Stakeholder (per esempio con pazienti)

componente segreteria tecnico-organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA INNOVAZIONE FARMACOLOGICA

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 corso d'opera.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al sistema interessato che ai suoi familiari, contesti, colleghi, colleghi 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 altro forma 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 Ematologia si  no

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si  no

### 4. INVESTIMENTI

Attualmente o negli ultimi 5 anni ha avuto degli investimenti del valore totale di più di Euro 5.000 (10.000 US\$) 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 vengono di conseguenza il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non oneroso, possesso di quote di opzioni o di altri titoli si obbliga indicare nella loro gestione finanziaria.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds e 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 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, relativo alla tematica LCI, per conto di un'entità/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 a la tematica della LCI di cui sopra si  no

#### 7. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamata a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si  no   
 7b Escludendo S.E. vi sono persone o altre entità/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) e 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 Metodologico (EM)

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

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

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse e 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	Periodo di riferimento
(specificare il tipo di domanda e la categoria (es. Principal Investigator, Medical Director, ASL, ecc.))	Società/Ente/Organizzazione relativa all'interesse (specificare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'incarico)	(specificare se si riferisce al soggetto stesso (prof. in. in. medico) o a un familiare (ex coniuge) o datore, dipendente, unità diversa altro ecc.)	Importo o valore monetario (si specificare se è un importo generale, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo)	Periodo di riferimento dell'interesse (Indicare: "Anno di riferimento". Se "Non sicuro" indicare l'anno e 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 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 15/10/19

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 verificarsi prima di 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 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 15/10/19

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 la valutazione sia affidata ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alle loro azioni esperite. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri della 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 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 Conflitto d'Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi riferenti 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, relative 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.siemaglobale.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 e-mail all'indirizzo [segreteria@siemaglobale.it](mailto:segreteria@siemaglobale.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 regolatorio non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Nazionale. Tale informazione sarà inclusa nella relativa pubblicazione.
- (II) I soggetti che detengono o hanno detenuto (con azioni, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari, conviventi, parenti o altri 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, 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 pesantemente 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 strettamente all'importanza dichiarata e del relativo processo decisionale) (III) esclusione totale (separazione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).

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

Il sottoscritto SANTI ROBERTO MARINO  
 Nato/a FIRENZE il 1.5.1962 CP. SNT RPT 62504 DG120  
 Residente in ALESSANDRIA CAP. 15121 città VIA GHILINI, 63  
 Professione: MEDICO  
 E-mail RSANTI@ASPLEDIE.AL Cellulare 328.2173936  
 Società/ Associazione/ Istituto/ Ente di appartenenza AL. OSP. "SS ANTONIO E S. ABONDIO" ALESSANDRIA  
 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/ Esperto Metodologo (EM)  
 componente Comitato Scientifico (CSs)  
 componente Comitato Esterno (CE)

- Stakeholder (es. associazioni presenti)  
 componente segreteria tecnico - organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA PROFILASSI TROMBOEMBOLICHE NELLA VENDITA NUOVA MOLELA

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 (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

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 o 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 Ematologia

si  no

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche

si  no

#### 4. INVESTIMENTI

Attualmente o 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 comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non non-profit, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria

4a Titoli azionari, obbligazionari, 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 *copyrights* (incluse le domande in sospeso) si  no
- 5b *Know how* o 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 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 benefici? si  no
- 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  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' nel 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)

Categoria (specificare il n. 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 MEDICO stesso (per es. mio medicinale) o a un familiare (es. coniuge) o discendente, dipendente, unità ricerca altro etc.)	Importo del pagamento o valore monetario (si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato non considerarlo significativo)	Periodo di riferimento dell'interesse (indicare "Attuale/ Non attuale" Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (o conclusione) di scadenza)


**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 16.9.2014Firma **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 16.9.2014Firma 

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 16.9.2014Firma 

## 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 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 promossa, vi comprese quella di produzione 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 della Statuta, 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 interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano incarichi comuni sostanziali che potrebbero in qualche modo 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 (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.ajemethodologia.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@ajemethodologia.it](mailto:segreteria@ajemethodologia.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 principale investigator di uno studio retrospettivo 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, titoli opioni, titoli titoli e i del familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) dell'entità o hanno detenuto azioni di Azienda Farmaceutica ed 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 a joint venture, partecipazioni o CDA di Azienda Farmaceutica 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 (a 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 e 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 della riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); (iii) esclusione totale (sottrazione 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 ALBERTO PIRO

Nato/a a PALERMO il 07/04/1990 C.F. PR1LR190D07 6243 R

Residente in CONTRADA STALLERIS SNC CAP 90013 città CASTELANONO (PA)

Professione: INSEGNANTE

E-mail alberto.piro@hotmail.it Cellulare 3794278669

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza RAPPRESENTANIE PAZIENTI

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 (CS)

componente Comitato Metodologico/ Componente Working Group (MWG)

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

componente Comitato Scientifico (CSs)

componente Comitato Esterno (CE)

Stakeholder (es. associazioni presenti)

componente segreteria tecnica organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA TROLDROEMBRISTO VIANDSO

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se in 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 (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

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 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 occorre dichiarare il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominati, univoco che siano di estofficiari e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali nati, bonds o altri titoli sì  no

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

### 5. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Posiede 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 natura 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 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 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 indubbiamente la sua obiettività o indipendenza? si  no

\*\*\*

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperito 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 (specificare il o di domande e le categorie (es. l'impiego Dirigente Medico/ Dipendente ASL ecc.)	Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interessata (specificare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse)	Soggetti col cui interesse l'interesse riferisce al soggetto stesso (per es. un familiare) o a un familiare (es. coniuge) o datore dipartimento, unità medica simil. etc.)	Importo del pagamento o valore monetario (si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo)	Periodo di riferimento dell'interesse (Indicare "Annuale 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 23/02/2021

Firma Alberto Rino

#### 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 23/02/2021

Firma Alberto Rino

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 23/02/2021

Firma Alberto Rino