

2024 LINEE GUIDA



DIAGNOSI E TRATTAMENTO DEL MELANOMA UVEALE



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 9 maggio 2024**



DIAGNOSI E TRATTAMENTO DEL MELANOMA UVEALE



■ ■ GRUPPO PROMOTORE ED ESPERTI

GRUPPO PROMOTORE

AIMO - Associazione Italiana Medici Oculisti
S.I.S.O. - Società Italiana di Scienze Oftalmologiche

Chair Maria Antonietta Blasi

Professore Associato - Oncologia Oculare - Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS - Roma

Co – Chair Cinzia Mazzini

Dirigente Medico - Resp Unità di Oncologia Oculare - Azienda Ospedaliero - Universitaria Careggi

MEMBRI DEL PANEL DI ESPERTI

Alessandra Balestrazzi

Dirigente Medico oculista ASL ROMA 2 - Presidente AIMO

Maria Antonietta Blasi

Professore Associato - Oncologia Oculare - Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS - Roma

Laura Doni S.C.

Medico Oncologia Medica Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Firenze

Valentina Maglioni

Paziente

Daniela Massi

Dirigente Medico Sezione di Anatomia Patologica - Dipartimento di Scienze della Salute - Università degli Studi di Firenze

Cinzia Mazzini

Dirigente Medico - Dir. Resp. Unit di Oncologia Oculare - Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze

Luca Menabuoni

Dirigente Medico Villa Donatello Sesto Fiorentino - Firenze

Edoardo Midena

Professore Ordinario Malattie Apparato Visivo - Università di Padova - Direttore Clinica Oculistica -

Azienda Ospedale Università Padova UR Oncologia e Tossicologia Oculare - IRCCS Fondazione Bietti, Roma

Carlo Mosci

Direttore S.C. Oculistica Oncologica Ospedali Galliera Genova

Monica Maria Pagliara

Dirigente Medico - Resp. UOS Tumori Intraoculari e della superficie - Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS - Roma

Ernesto Rossi

Dirigente Medico - Oncologia Medica - Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS - Roma

Andrea Russo

Professore Associato Oftalmologia Università di Catania Policlinico G. Rodolico

Maria Grazia Sammarco

Dirigente Medico - Oncologia Oculare - Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS - Roma

Giovanni Schinzari

Dirigente Medico - Oncologia Medica Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS - Roma

Vanna Chiarion Sileni

Dirigente Medico - Melanoma Oncology - Veneto Institute of Oncology IOV-IRCCS - Padova

Luca Tagliaferri

Medico Oncologo Radioterapista – Direttore UOC Degenza di Radioterapia Oncologica - Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS - Roma

Giulio Vicini

Medico - Dipartimento NEUROFARBA (Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino), Università degli Studi di Firenze - Firenze

REVISORI ESTERNI

Emilio Balestrazzi

Libero Professionista Roma

Gianni Virgili

Professore Dipartimento NEUROFARBA, Università degli Studi di Firenze - Centre for Public Health, Queen's University Belfast

SEGRETERIA TECNICO-ORGANIZZATIVA: SEGRETERIA A.I.M.O

GRUPPO METODOLOGICO

Michela Cinquini

Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS -Milano
Valutazione e sintesi delle evidenze

Marien Gonzalez Lorenzo

Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS -Milano
Valutazione e sintesi delle evidenze

Veronica Andrea Fittipaldo

Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS -Milano
Ricerca bibliografica

INDICE

Scopo e obiettivi della linea guida	Pagina 8
Elenco raccomandazioni	Pagina 9
Metodologia	Pagina 10
Introduzione	Pagina 15
Quesiti clinici 1	Pagina 16
Quesiti clinici 2	Pagina 18
Quesiti clinici 3	Pagina 20
Quesiti clinici 4	Pagina 23
Quesiti clinici 5	Pagina 27
Quesiti clinici 6	Pagina 31
Quesiti clinici 7	Pagina 35
Quesiti clinici 8	Pagina 38
Quesiti clinici 9	Pagina 41
Quesiti clinici 10	Pagina 43
Quesiti clinici 11	Pagina 44
Bibliografia	Pagina 45
Appendici	
A – Strategie di ricerca e PRISMA flow diagram	Pagina 59
B – Evidence to decision framework (EtD)	Pagina 69
C – Conflitti di interesse	Pagina 202
D – Dichiarazioni	Pagina 260

■ ■ SCOPO E OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA

Le finalità delle raccomandazioni sono:

Indicare comportamenti corretti, in linea con le attuali conoscenze sulla patologia in oggetto, da applicare alla diagnosi, al trattamento ed al follow up di pazienti affetti da melanoma uveale e melanoma uveale metastatico.

Quali interventi affronta questo documento

Attraverso una revisione delle evidenze e delle linee guida pubblicate in letteratura, si confrontano le diverse modalità di trattamento, radioterapiche e/o chirurgiche, previste per il melanoma uveale. Tali modalità, che rappresentano lo standard di cura, sono applicate secondo le indicazioni fornite dai sistemi di classificazione disponibili, quali AJCC. L'obiettivo è introdurre nuove raccomandazioni o rafforzare quelle in uso. Si definiscono, inoltre, gli esami diagnostici necessari per l'individuazione delle metastasi nei pazienti a più alto rischio e gli intervalli di sorveglianza. Si valutano, infine, le terapie proposte per il trattamento del melanoma uveale metastatico, alla luce della disponibilità dei nuovi farmaci immunoterapici.

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

Qualità delle prove	Raccomandazione	Forza della Raccomandazione
Q1 Molto bassa	La brachiterapia con placche di Rutenio-106 (RU-106) può essere presa in considerazione come prima opzione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 thickness <6mm, T3 thickness <6mm (Thickness <6mm, Diameter <18mm) rispetto alla brachiterapia con Iodio125	Condizionata a favore rispetto all'intervento
Q2 Molto bassa	La terapia protonica o la brachiterapia con Iodio125 possono essere prese in considerazione come prima opzione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 all, T3 thickness <12mm (Thickness <12mm, Largest basal diameter <18mm)	Condizionata né a favore né contro rispetto all'intervento
Q3 Molto bassa	La terapia protonica o l'enucleazione possono essere prese in considerazione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale (iris, ciliary body, choroid) [T3 thickness >12mm, T4 (Thickness >10mm, Largest basal diameter >18mm)]	Condizionata né a favore né contro rispetto all'intervento
Q4 Molto bassa	La resezione Ab esterno più brachiterapia non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale (popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 thickness <6mm, T3 thickness <12mm (Thickness <12 mm, Diameter <16mm)	Condizionata a sfavore rispetto all'intervento
Q5 Molto bassa	L'endoresezione più brachiterapia o la sola brachiterapia con Iodio125 possono essere prese in considerazione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale (popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T1, T2, T3)	Condizionata né a favore né contro rispetto all'intervento
Q6 Molto bassa	La radioterapia stereotassica non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale (popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 all, T3 thickness <12mm (Thickness <12mm, Largest basal diameter <18mm)	Condizionata a sfavore rispetto all'intervento
Q7 Molto bassa	La radioterapia stereotassica dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale (popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T3 thickness >12, T4 all (Thickness >10 mm, Largest basal diameter >18mm) rispetto all'enucleazione	Condizionata a favore rispetto all'intervento
Q8	Il panel ISS ritiene che nei pazienti con melanoma uveale primario sia preferibile effettuare ogni 4-6 mesi una risonanza magnetica epatica piuttosto che una ecografia epatica nei pazienti affetti da melanoma uveale ad elevato rischio di recidiva/metastasi	Good practice statement
Q9	Il panel ISS ritiene che nei pazienti con melanoma uveale primario sia preferibile effettuare ogni 4-6 mesi una risonanza magnetica epatica piuttosto che una ecografia epatica nei pazienti affetti da melanoma uveale ad elevato rischio di recidiva/metastasi	Good practice statement
Q10	Nei pazienti con melanoma uveale metastatico (malattia limitata al fegato) il panel non può fornire una raccomandazione sull'utilizzo di un trattamento locoregionale più terapia sistemica rispetto alla sola terapia sistemica per mancanza di prove di efficacia	Assenza di raccomandazione
Q11 Moderata	Il tebentafusp dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale e positività di HLA A 02:01 rispetto alle altre terapie sistemiche	Condizionata forte a favore rispetto all'intervento

■ ■ METODOLOGIA

DESTINATARI

Oculisti, oncologi, radioterapisti, radiologi, medici di medicina generale

SVILUPPO DEL QUESITO CLINICO

I quesiti affrontati in questa Linea guida sono stati formulati dal Panel seguendo l’acronimo **PICO (Popolazione, Intervento, Confronto e Outcome)** e affrontati con il metodo GRADE (Guyatt et al. 2008, Guyatt et al. 2011):

Il Panel ha individuato gli esiti di interesse stabilendone l’importanza mediante votazione:

- esiti importanti ed essenziali (anche indicati come “critici”);
- esiti importanti ma non essenziali;
- esiti non importanti

secondo i criteri riportati in **Tabella 1**. In questa fase sono stati individuati sia gli esiti desiderabili sia quelli indesiderabili.

Tabella 1 – Classificazione degli esiti proposta dal metodo GRADE

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
da 7 a 9	Esiti critici	Tabelle sulla qualità delle prove: SÌ considerati per formulare la raccomandazione: SÌ
da 4 a 6	Esiti importanti ma non essenziali	Tabelle sulla qualità delle prove: SÌ considerati per formulare la raccomandazione: NO
da 1 a 3	Esiti non importanti	Tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

RICERCA BIBLIOGRAFICA E SELEZIONE DELLA LETTERATURA

È stata sviluppata una ricerca bibliografica ad hoc aggiornata a gennaio 2023, volta ad individuare sia gli studi primari relativi alla efficacia e sicurezza dei trattamenti, sia gli studi sui costi e la valutazione costo-efficacia, sia gli studi relativi ai valori e alle preferenze dei pazienti, accettabilità, fattibilità ed equità.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE PROVE

Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha quindi valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di bias, imprecisione, inconsistenza, indirectness, bias di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa), come riportato in **Tabella 2**.

Tabella 2 – Graduazione della certezza delle prove

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

SINTESI DELLE PROVE E FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Il gruppo metodologico ha riassunto le prove di efficacia e sicurezza degli interventi in tabelle sinottiche che riportano le caratteristiche generali dello studio, la sintesi degli effetti con l'indicazione della loro entità e la qualità delle prove. Le tabelle includono gli esiti valutati come “critici” o “importanti”.

Per la formulazione delle raccomandazioni, l'indicazione della direzione (a favore o contro) e della forza (forte o condizionata/debole) si è seguito il metodo GRADE seguendo il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD). Secondo questo metodo, le raccomandazioni possono essere espresse come “forti” o “condizionate” (a favore o contro), mediante espressioni standard quali:

- Si raccomanda di utilizzare (raccomandazione “forte a favore”)
- Si suggerisce di utilizzare (raccomandazione “condizionata a favore”)
- Si suggerisce di non utilizzare (raccomandazione “condizionata a sfavore”)
- Si raccomanda di non utilizzare (raccomandazione “forte a sfavore”).

Infine, il Panel ha fornito le giustificazioni per le raccomandazioni finali, includendo rilevanti considerazioni sull'implementazione, sugli indicatori di monitoraggio e valutazione e sulle priorità per la ricerca.

INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA O GOOD PRACTICE STATEMENT

Le Indicazioni di buona pratica clinica o Good Practice Statement (GPS), secondo la definizione del GRADE Working Group (Lotfi et al. 2022, Guyatt et al. 2016, Dewidar et al. 2021), sono messaggi o dichiarazioni operative che il panel della linea guida ritiene importanti e necessarie per la pratica clinica ma che non si prestano a una valutazione formale della qualità delle prove. Queste vengono formulate, infatti, quando vi è un'elevata certezza che gli effetti desiderabili di un intervento superino i suoi effetti indesiderabili ma le evidenze a supporto sono indirette e, pertanto, l'applicazione dell'approccio GRADE per elaborare una raccomandazione formale è inappropriata.

In questa linea guida, il panel di esperti ha formulato delle indicazioni di buona pratica clinica seguendo il processo formale e documentato proposto dal GRADE Working Group (Dewidar et al., 2022) che utilizza i seguenti 5 criteri per valutare l'appropriatezza della loro formulazione:

1. il messaggio deve essere necessario per la pratica sanitaria;
2. considerando tutti gli esiti rilevanti e i possibili effetti, la sua attuazione porterebbe un grande beneficio netto;
3. la raccolta e sintesi delle evidenze rappresenterebbe un dispendio di tempo del tempo e delle risorse del panel;
4. deve esserci un rationale chiaro, esplicito e ben documentata che collega la dichiarazione con le prove indirette;
5. a dichiarazione deve essere chiara e perseguibile.

La indicazioni di buona pratica clinica formulate per questa linea guida rispondono a questi criteri e per ognuna di loro il rationale e il collegamento alle prove indirette è specificato nei capitoli interessati.

REVISIONE ESTERNA DEL DOCUMENTO

Il documento in fase avanzata di stesura, previa approvazione del Panel, è stato inviato a esperti esterni per una revisione del contenuto. Sulla base della loro esperienza, pratica clinica ed eventuali pubblicazioni sul tema oggetto della raccomandazione e sulla base della loro disponibilità, sono stati identificati 2 revisori esterni indipendenti per la valutazione sia dei contenuti che del metodo adottato. I revisori sono stati scelti tra esperti di nota autorevolezza e competenza sugli argomenti oggetto della linea guida. Le modifiche suggerite dagli esperti sono state revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti hanno dichiarato il loro conflitto di interessi. Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per la raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevedeva 4 affermazioni. Ogni stakeholder è stato chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Le 4 affermazioni erano:

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.
4. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli *stakeholder* hanno facoltà di aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

AGGIORNAMENTO

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche e della conseguente disponibilità di letteratura di interesse, l'aggiornamento del documento è previsto entro 2 anni. In particolare, le ricerche bibliografiche saranno aggiornate dalla data dell'ultima ricerca fino alla data del previsto aggiornamento, e si cercheranno e valuteranno per l'inclusione i lavori nuovi reperiti e pertinenti ai singoli quesiti.

APPLICABILITÀ

Implicazioni sulle risorse

Per la presente raccomandazione non è stata effettuata una valutazione dei costi e delle conseguenti implicazioni sull'uso delle risorse.

Fattori facilitanti per l'applicazione delle LG

1. Alla stesura delle linee guida hanno partecipato esponenti delle principali società scientifiche del settore ed esperti di numerose Unità Operative di Oncologia che, attraverso la diffusione ai soci tramite i siti web, i contributi editoriali e nell'ambito dei principali convegni scientifici, favoriranno la diffusione tra gli stakeholders.
2. Le LG sono state sviluppate tenendo conto delle pubblicazioni internazionali e del consenso dei componenti del panel multidisciplinare.

Ostacoli per l'applicazione delle LG

1. I costi di alcune tecnologie innovative potrebbero rappresentare degli ostacoli per l'applicazione delle raccomandazioni.
2. Alcune raccomandazioni richiedono la disponibilità di presidi, strumenti e tecnologie non sempre disponibili in tutte le strutture che erogano questa tipologia di prestazioni.
3. È necessario promuovere, per alcuni quesiti, ulteriori studi prospettici, con una popolazione più omogenea, che implementino le evidenze scientifiche al momento ancora molto scarse in modo da ridurre l'incertezza sui possibili benefici degli interventi.

Monitoraggio dell'applicabilità

Saranno organizzati audit in strutture selezionate per la valutazione delle condotte cliniche prima e dopo la pubblicazione delle linee guida per riscontrare eventuali modifiche apportate nella pratica clinica quotidiana.

INDIPENDENZA EDITORIALE

Ente finanziatore

La Associazione Italiana Medici Oculisti (AIMO) ha finanziato la realizzazione del documento solo supportando le spese relative alla revisione sistematica della letteratura e alla valutazione e sintesi delle prove secondo metodo GRADE, effettuata dal gruppo metodologico dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano. Pertanto, AIMO dichiara di non aver influenzato in alcun modo il contenuto della Linea guida.

Conflitti di interesse

I membri del panel hanno sottoscritto una dichiarazione su eventuali conflitti d'interesse. I membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione,
- quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame.

■ ■ INTRODUZIONE

■ ■ MELANOMA UVEALE IN ITALIA

Il melanoma uveale è una malattia rara che, con il melanoma cutaneo, condivide soltanto l'origine dai melanociti. Interessa entrambi i generi in ugual misura, tra i 50 ed i 70 anni. L'incidenza varia da <1 a >9 casi per milione di popolazione per anno. In Europa, l'incidenza mostra un gradiente che aumenta dal sud al nord e si traduce in una incidenza minima di <2 casi per milione in Spagna e nell'Italia del sud ed un massimo di >8 casi per milione in Irlanda, Norvegia e Danimarca.

(Virgili, G. et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 114, 2309–2315.e2, 2007. Baily, C. et al. Uveal melanoma in Ireland. *Ocul. Oncol. Pathol.* 5, 195–204, 2019.)

Il tumore ha una elevata tendenza a dare metastasi, con conseguente elevata mortalità, infatti circa il 50% dei pazienti affetti soccombe (muore) dopo 10 anni dalla diagnosi. Le metastasi mostrano un tropismo d'organo, localizzandosi nel fegato in oltre il 90% dei casi. La stratificazione del rischio metastatico si valuta con il tradizionale sistema TNM che utilizza fattori clinici, (8th edition AJCC), e con la profilazione genetica, rivelatasi estremamente accurata nell'identificare pazienti con melanoma primario ad alto rischio (citogenetica, profilo di espressione genica). The TCGA (The Cancer Genome Atlas) riassumendo le diverse caratteristiche genetiche individua 4 diverse classi di rischio, A e B a prognosi favorevole, C e D a prognosi sfavorevole.

Shields, C. L. et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch. Ophthalmol.* 127, 989–998; 2009.

Szalai, E. et al. Association of uveal melanoma metastatic rate with stochastic mutation rate and type of mutation. *JAMA Ophthalmol.* 136, 1115–1120; 2018.

Jager, M. J., Brouwer, N. J. & Esmali, B. The cancer genome atlas project: an integrated molecular view of uveal melanoma. *Ophthalmology* 125, 1139–1142; 2018.

Per lungo tempo la sola possibilità di trattamento del melanoma uveale è stata l'enucleazione, fino a quando il COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study), nel 2001, dimostrò che le percentuali di sopravvivenza dopo brachiterapia erano sovrapponibili a quelle ottenute dopo enucleazione.

Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of Iodio125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch. Ophthalmol.* 119, 969–982 (2001).

Da allora numerose modalità di trattamento conservativo sono state applicate, riconducibili sostanzialmente a due diversi campi, la chirurgia e la radioterapia. Nel melanoma uveale metastatico non abbiamo uno standard di trattamento per la prevenzione o la cura delle metastasi. Numerose terapie sistemiche e organo specifiche sono state applicate con risultati controversi e limitati. Recentemente una molecola bispecifica capace di aggredire le cellule del melanoma uveale si è resa disponibile in casi selezionati, il tebentafusp.

Damato, B. E., Dukes, J., Goodall, H. & Carvajal, R. D. Tebentafusp: T cell redirection for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Cancers* 11, E971 (2019).

■ ■ QUESITI CLINICI

Q1

Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la brachiterapia con Ruthenium-106 plaque rispetto alla brachiterapia con Iodio 125?

■ ■ INTRODUZIONE

Lo scopo del trattamento del melanoma uveale è ottenere il controllo locale di malattia riducendo così il rischio di metastasi e nello stesso tempo preservando il bulbo oculare e se possibile la funzione visiva. Il gold standard di trattamento del melanoma uveale è la brachiterapia con placche di Ru 106 e la brachiterapia con semi di Iodio 125¹.

Il trattamento brachiterapico è una procedura chirurgica che consiste nell'applicazione di una placca radioattiva a contatto sulla sclera, previa la localizzazione del tumore mediante trasluminazione e oftalmoscopia indiretta^{1,2}. La placca rimane in sede per un periodo sufficiente ad erogare all'apice del tumore una dose di radiazione solitamente pari a 80-100 Gy (a seconda del tipo di isotopo), dopodiché viene rimossa. Per la scelta del tipo di isotopo e calcolo del tempo di irradiazione, è essenziale verificare le precise dimensioni del tumore (altezza massima e dimensioni longitudinale e trasversale) e la sua localizzazione³.

Il Panel ha voluto ricercare eventuali evidenze della letteratura che supportassero l'impiego della brachiterapia con placca di rutenio 160 alla brachiterapia con semi di Iodio 125, per il trattamento del melanoma uveale.

Bibliografia

1. Brewington BY, Shao YF, Davidorf FH, Cebulla CM. Brachytherapy for patients with uveal melanoma: historical perspectives and future treatment directions. Clin Ophthalmol. 2018 May;12:925-934
2. Shields CL, Shields JA, Cater J et al. Plaque Radiotherapy for Uveal Melanoma: Long-term Visual Outcome in 1106 Consecutive Patients. Arch Ophthalmol. 2000 Sep;118(9):1219–1228.
3. Damato B, Patel I, Campbell IR, Mayles HM, Errington RD. Local tumor control after 106Ru brachytherapy of choroidal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Oct;63(2):385–291

SINTESI DELLE PROVE

E' stata effettuata inizialmente una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 29 novembre 2021 che ha identificato un totale di 94 records bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Siccome non è stato identificato nessun RCT è stata effettuata una ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 3 gennaio 2022 di revisioni sistematiche. Sono stati valutati in full text un totale di 20 revisioni sistematiche. Sono state controllati gli studi inclusi nelle revisioni sistematiche. Inoltre è stata fatta una ricerca della letteratura degli studi osservazionali pubblicati dal 2020 (data della ricerca della revisione sistematica più recente (3) fino al 2022. Sono stati valutati in full text 7 studi (Appendici: search strategy; flow diagram con la selezione degli studi; Referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione).

Infine, sono stati inclusi 2 studi osservazionali retrospettivi, riportati in 3 pubblicazioni (4,2,5) I limiti riscontrati negli studi presi in considerazione riguardano la loro validità interna in quanto è stato riscontrato un alto rischio di performance e detection bias dovuto al mancato mascheramento degli interventi. Si veda l'Evidence Profile e l'Evidence to Decision framework in Appendice B.

Complessivamente gli studi hanno arruolato un totale di 183 pazienti, di cui il 66% sottoposti a brachiterapia con Ru106 e 34% sottoposti a I 125. L'età media dei partecipanti è compresa tra 59 a 67 anni. Gli studi inclusi riportano i dati a diversi intervalli di follow-up che variano da 35 a 132 mesi (Appendici: caratteristiche degli studi inclusi).

RACCOMANDAZIONE CLINICA

La brachiterapia con placche di Rutenio-106 (RU-106) può essere presa in considerazione come prima opzione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale T1 , T2 con spessore <6mm, T3 con spessore <6mm (spessore <6mm, diametro <18mm) rispetto alla brachiterapia con semi di Iodio 125.

Forza della raccomandazione: Condizionata a favore rispetto all'intervento - con una certezza delle prove molto bassa.

■ ■ QUESITI CLINICI

Q2

Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la terapia protonica rispetto alla brachiterapia con Iodio 125?

■ ■ INTRODUZIONE

La radioterapia con fascio di protoni (PBRT), o semplicemente terapia protonica, è stata utilizzata per il trattamento del melanoma uveale per la prima volta nel 1975¹. Fu introdotta inizialmente come alternativa all'enucleazione nei casi di tumori di grandi dimensioni e successivamente come alternativa alla brachiterapia per piccoli tumori localizzati in prossimità del disco ottico o della macula.^{1,2}

In entrambe le modalità di trattamento è fondamentale in sala operatoria la corretta visualizzazione del tumore e quindi il posizionamento degli anellini di tantalio per quanto riguarda la terapia con protoni e i semi di Iodio 125 per la brachiterapia.³

Il Panel ha voluto ricercare eventuali evidenze della letteratura che supportassero l'impiego della terapia protonica alla brachiterapia con semi di Iodio 125, per il trattamento del melanoma uveale.

Bibliografia

1. Emmanuel Egger, Leonidas Zografos, Ann Schalenbourg, Donata Beati, Terence Böhringer, Line Chamot, Gudrun Goitein. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Mar 15;55(4):867-80
2. Gragoudas ES. Proton beam irradiation of uveal melanomas: the first 30 years. The Weisenfeld Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(11): 4666–4673.
3. Damato B., Kacperek A., Errington D., Heimann H. Proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Saudi J Ophthalmol*. 2023 Jul;27(3):151-7.

SINTESI DELLE PROVE

Dalla ricerca bibliografica sono stati identificati 1190 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 28 documenti. Infine, sono stati inclusi 3 studi osservazionali retrospettivi (3, 4, 2). 30 studi sono stati giudicati potenzialmente rilevanti. 1160 articoli sono stati esclusi perché non soddisfacevano i criteri di inclusione (ref). Complessivamente gli studi hanno arruolato un totale di 1885 pazienti con melanoma uveale, di cui il 68% sottoposti a terapia protonica e 32% sottoposti a I-125. L'età media dei partecipanti va da 54.8 anni a 67 anni. Gli studi inclusi riportano i dati a diversi intervalli di follow-up con una mediana che varia da 2.7 anni a 5 anni.

I limiti riscontrati negli studi presi in considerazione riguardano la loro validità interna in quanto è stato riscontrato un alto rischio di performance e detection bias dovuto al mancato mascheramento degli interventi. Si veda l'Evidence Profile e l'Evidence to Decision framework in Appendice B.

RACCOMANDAZIONE CLINICA

La terapia protonica o la brachiterapia con semi di Iodio 125 possono essere prese in considerazione come prima opzione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale T1, T2 e T3 con spessore <12mm e diametro basale medio <18mm.

Forza della raccomandazione: Condizionata né a favore né contro rispetto all'intervento - con una certezza delle prove molto bassa

■ ■ QUESITI CLINICI

Q3

Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la terapia protonica rispetto alla enucleazione?

■ ■ INTRODUZIONE

I melanomi uveali di grandi dimensioni secondo la classificazione COMS “Collaborative Ocular Melanoma Study Group” comprendono i tumori con spessore superiore a 10 mm e diametro basale > 16 mm.¹

Le indicazioni per l’effettuazione di un trattamento conservativo sono attualmente ampliate rispetto agli studi COMS e oggi giorno l’enucleazione è generalmente indicata nei casi di occhio dolente e cieco, in presenza di glaucoma neovascolare, e per melanomi di grandi dimensioni con diametro basale >18 mm e spessore $>11-12$ mm.²

Nei casi di melanomi uveali di grandi dimensioni può essere offerto, in alternativa, un trattamento conservativo radiante purché il paziente venga informato che il trattamento conservativo può essere associato ad un elevato rischio di riduzione della funzione visiva e di recidiva locale.¹

È stato infatti riportato come nei pazienti sottoposti a terapia protonica il rischio di recidiva locale è superiore nei tumori di grandi dimensioni rispetto ai tumori di medie dimensioni.³

La resistenza tumorale alle radiazioni nei tumori di grandi dimensioni è causata dalla presenza di aree scarsamente irrorate con una più elevata frazione di cellule ipossiche meno sensibili alle radiazioni.⁴

SINTESI DELLE PROVE

La ricerca condotta sulle principali banche dati biomediche ha identificato 3275 record. 18 studi sono stati giudicati potenzialmente rilevanti. Al termine del processo di selezione un solo studio osservazionale retrospettivo è stato incluso. La selezione degli studi è dettagliata nella Appendice A (PRISMA Flow Diagram Quesito 3). Le referenze degli studi

esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'Appendice B.

Lo studio includeva un totale di 132 pazienti affetti da melanoma uveale di cui il 53% sottoposti a terapia protonica e il 47% ad intervento di enucleazione. Il gruppo sottoposto a terapia protonica presentava uno spessore medio inferiore rispetto alla popolazione sottoposta ad enucleazione. (9.8mm vs 12mm). Non è stata riportata alcuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza e nel rischio di malattia metastatica a 5 anni tra i due gruppi. Nei pazienti sottoposti a terapia protonica il 14% ha sviluppato recidiva locale di malattia ad un intervallo medio di 27 mesi dal trattamento. A 5 anni dal trattamento il 32% dei pazienti ha conservato un acuità visiva superiore a 0.1. La possibilità di mantenere una acuità visiva "utile" è bassa nei pazienti con melanoma di grandi dimensioni sottoposti a trattamento conservativo con protoni.

RACCOMANDAZIONE CLINICA

Nei pazienti affetti da melanoma uveale di grandi dimensioni (spessore >10mm e/o diametro basale maggiore >16mm; stadio T3 eT4) possono essere presi in considerazione sia il trattamento demolitivo di enucleazione che la terapia protonica.

Forza della raccomandazione: Condizionata né a favore né contro rispetto all'intervento - certezza globale delle prove molto bassa

GIUSTIFICAZIONE ALLA RACCOMANDAZIONE

Non vi sono in letteratura dati sufficienti a giustificare l'utilizzo dell'uno o altro intervento, ogni centro valuterà in base alle condizioni del paziente e alla disponibilità del trattamento.

RACCOMANDAZIONE PER LA RICERCA

Sono auspicabili studi multicentrici prospettici al fine di individuare con precisione quali pazienti possano avvalersi di un trattamento conservativo con protoni senza incorrere in un aumentato rischio di recidiva locale e a distanza.

Evidence Profile e l'Evidence to Decision framework del quesito 3 in Appendice B.

Bibliografia

1. 1-Nag S, Quivey JM, Earle LD, Followil D, Fontanesi J, Finger PT, American Brachytherapy Society. "The American Brachytherapy Society recommendation for brachytherapy of uveal melanomas". Int J Radiation Oncology Phys, vol 56, n2: 544-555.
2. Shields CL, Shields JA "Management of posterior uveal melanoma: Past, Present, and Future. The 2014 Charles L Schepens Lecture" Ophthalmology 2015;122:414-428.

3. Gragoudas E, Li W, Goitein M, Lane AM, Munzenrider JE, Egan KM. "Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma". Arch Ophthalmol 2002;120:1665-1671.
4. Mazon JJ, Scalliet P, Van Limbergen E, et al. "Radiobiology of brachytherapy and the dose-rate effect". Medicine Physics 2013.

■ ■ QUESITI CLINICI

Q4

Nei pazienti con melanoma uveale (spessore < 6 mm e diametro basale maggiore < 20 mm) è indicata la resezione ab esterno associata a brachiterapia con Rutenio 106 rispetto alla brachiterapia con Iodio 125?

■ ■ INTRODUZIONE

La resezione chirurgica del melanoma uveale può essere ottenuta mediante una tecnica “ab esterno” che comporta la rimozione in blocco del tumore tramite un approccio sclerale, o mediante una tecnica “ab interno” o endoresezione, che consiste nella rimozione frammentaria del tumore in corso di vitrectomia (1–3). La resezione chirurgica del tumore è un approccio conservativo che consente di preservare anatomicamente l’occhio ed evitare gli effetti avversi della radioterapia e può essere considerata in pazienti selezionati. Può essere effettuata come trattamento primario o secondario (come terapia di salvataggio dopo la radioterapia).

La resezione transclerale con sclerouvectomia lamellare parziale è una procedura da considerare in pazienti con neoplasie di dimensioni limitate e a localizzazione anteriore (lesioni del corpo ciliare, cilio-coroideali o coroideali) (3). Consiste nella realizzazione di un lembo sclerale nell’area sovrastante il tumore, successiva rimozione in blocco della neoplasia e chiusura del difetto con un innesto sclerale. Può essere associata a brachiterapia adiuvante con l’intento di ridurre il tasso di recidive locali. È una procedura tecnicamente complessa con un elevato tasso di complicanze locali (distacco retinico, emorragie, ipertono) e per la quale esistono limitate esperienze riportate in letteratura (4–13). I candidati ideali per questo tipo di trattamento sono pazienti in buona salute generale (che possono essere sottoposti ad anestesia con ipotensione controllata), con tumori localizzati anteriormente (preferibilmente nei quadranti nasali), con spessore fino a 10 mm e con un diametro basale maggiore fino a 16 mm. Dati da studi clinici non randomizzati suggeriscono degli outcomes simili ad altri trattamenti locali; tuttavia, esistono limitati studi di confronto con altre procedure.

Il Panel ha voluto ricercare eventuali evidenze della letteratura che supportassero l’impiego della resezione transclerale associata a brachiterapia adiuvante, rispetto alla sola brachiterapia con Iodio 125, per il trattamento del melanoma uveale.

SINTESI DELLE PROVE

È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle principali banche dati biomediche (Embase, Medline e Cochrane Library) fino al 14 maggio 2022 che ha identificato un totale di 186 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 22 documenti giudicati potenzialmente rilevanti. Sono stati esclusi 20 articoli perché non soddisfacevano i criteri di inclusione. La selezione degli studi è dettagliata nella Appendice A (PRISMA Flow Diagram Quesito 4). Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'Appendice B.

Considerata la scarsità delle evidenze disponibili sono stati selezionati 2 studi retrospettivi che hanno confrontato gli outcomes desiderabili e indesiderabili della resezione transclerale (associata o meno a brachiterapia con Rutenio 106) rispetto alla sola brachiterapia con Iodio 125 (9, 11). Complessivamente questi studi includono un totale di 324 pazienti con melanoma uveale, di cui il 36% sottoposti a resezione transclerale associata o meno a brachiterapia con Rutenio 106 e il 64% sottoposti a brachiterapia con Iodio 125. L'età media dei pazienti inclusi è compresa tra 46 e 66 anni. Gli studi inclusi riportano i dati a diversi intervalli di follow-up, da 20 mesi a 63,6 mesi. Il diametro basale maggiore dei tumori dei pazienti sottoposti a resezione transclerale associata o meno a brachiterapia con Rutenio 106 varia da 9,8 a 16 mm, mentre lo spessore varia da 8 a 14 mm. Nei pazienti sottoposti a brachiterapia con Iodio 125 il diametro varia da 7,3 a 16 mm e lo spessore varia da 8,2 a 13,3 mm (vedi Appendice B: caratteristiche degli studi inclusi).

I limiti riscontrati negli studi presi in considerazione riguardano la loro validità interna in quanto è stato riscontrato un alto rischio di performance e detection bias dovuto al mancato mascheramento degli interventi (studi osservazionali retrospettivi senza ulteriori limitazioni sul disegno dello studio). Inoltre, la popolazione presa in esame negli studi non ha tutti i criteri indicati nel PICO (spessore tumorale maggiore di 6 mm; non tutti i pazienti del gruppo di intervento hanno effettuato la resezione ab esterno associata a brachiterapia) e il numero di eventi per il tasso di recidive locali ed eventi avversi considerati è basso o con ampi intervalli di confidenza (imprecisione). Si veda l'Evidence Profile e l'Evidence to Decision Framework in Appendice B.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il Panel sottolinea che i risultati per quanto possono sembrare discordanti per la direzione dell'effetto, riportano che la resezione ab esterno associata a brachiterapia viene effettuata con l'obiettivo di preservare la funzione visiva, tuttavia, il rischio di recidiva locale appare superiore nei pazienti trattati con questa modalità di trattamento rispetto alla brachiterapia con Iodio 125 (OR 6,13).

Riguardo agli effetti indesiderabili, sia il glaucoma neovascolare che l'otticopatia da raggi sono risultati meno frequenti nel gruppo di intervento rispetto a quello di confronto (OR di 0,05 per entrambi), mentre maculopatia da radiazioni e cataratta sono risultati più frequenti nel gruppo di intervento. Il Panel decide non tenere conto dei risultati di maculopatia

da radiazioni in quanto il follow up dello studio non permette di trarre delle conclusioni valide e la durata dei follow up è diversa nei due bracci di trattamento (2,3 anni vs 5,3 anni). Per quanto riguarda l'esito "cataratta", il Panel decide di non considerare il dato perché si tratta di un esito votato come "Importante" e non "Critico" (vedi l'Evidence to Decision Framework in Appendice B).

Considerata la complessità tecnica della metodica, il Panel ritiene che l'intervento non sia fattibile in quanto servono delle expertise specifiche (chirurgo vitreoretinico esperto). Inoltre, il Panel ritiene che esistano problemi di accesso nei centri di riferimento ai due interventi su tutto il territorio nazionale.

RACCOMANDAZIONE CLINICA

Nei pazienti con melanoma uveale di spessore < 6 mm e diametro basale maggiore < 20 mm, la resezione ab esterno associata a brachiterapia non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione di trattamento.

Forza della raccomandazione: Condizionata a sfavore rispetto all'intervento - certezza globale delle prove molto bassa

GIUSTIFICAZIONE ALLA RACCOMANDAZIONE

Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa della scarsità di studi disponibili e per la tipologia di studi considerati, per indirectness (la popolazione degli studi non ha tutti i criteri indicati nel PICO) e per imprecisione (limitato numero di eventi, intervalli di confidenza molto ampi).

La raccomandazione è giustificata in quanto, con una certezza delle prove molto bassa, il bilancio tra gli effetti risulta a favore del confronto (brachiterapia con Iodio 125), inoltre l'intervento (resezione ab esterno associata a brachiterapia) è stato ritenuto non fattibile perché servono delle expertise specifiche.

RACCOMANDAZIONE PER LA RICERCA

La letteratura offre dati clinici limitati, pochi studi e di bassa qualità, sulla resezione ab esterno associata a brachiterapia in confronto alla brachiterapia con Iodio 125. Sarebbe auspicabile promuovere studi prospettici, randomizzati, che implementino le evidenze scientifiche al momento ancora scarse in questo campo, in modo da ridurre l'incertezza sui possibili benefici dell'intervento.

Evidence Profile e l'Evidence to Decision framework del quesito 4 in Appendice B.

Bibliografia

1. Damato, B.; Groenewald, C. Uveal Malignant Melanoma: Management Options—Resection Techniques. In *Clinical Ophthalmic Oncology*; Elsevier Inc.: Amsterdam, The Netherlands, 2007; pp. 259–266.
2. Gunduz, K.; Bechrakis, N. Exoresection and endoresection for uveal melanoma. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2010, 17, 210.
3. Rospond-Kubiak, I.; Damato, B. The surgical approach to the management of anterior uveal melanomas. *Eye* 2014, 28, 741–747.
4. Peyman, G.A.; Juarez, C.P.; Diamond, J.G.; Raichand, M. Ten years experience with eye wall resection for uveal malignant melanomas. *Ophthalmology* 1984, 91, 1720–1725.
5. Foulds, W.S.; Damato, B.E.; Burton, R.L. Local resection versus enucleation in the management of choroidal melanoma. *Eye* 1987, 1, 676–679.
6. Augsburger, J.J.; Lauritzen, K.; Gamel, J.W.; DeBrakeleer, D.J.; Lowry, J.C.; Eisenman, R. Matched group study of surgical resection versus cobalt-60 plaque radiotherapy for primary choroidal or ciliary body melanoma. *Ophthalmic Surg.* 1990, 21, 682–688.
7. Shields, J.A.; Shields, C.L.; Shah, P.; Sivalingam, V. Partial lamellar sclerouvectomy for ciliary body and choroidal tumors. *Ophthalmology* 1991, 98, 971–983.
8. Damato, B.E.; Paul, J.; Foulds, W.S. Risk factors for metastatic uveal melanoma after trans-scleral local resection. *Br. J. Ophthalmol.* 1996, 80, 109–116.
9. Bechrakis, N.E.; Bornfeld, N.; Zöller, I.; Foerster, M.H. Iodine-125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2002, 109, 1855–1861.
10. Kivelä, T.; Puusaari, I.; Damato, B. Transscleral resection versus Iodine-125 plaque brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness: A matched case-control study. *Ophthalmology* 2003, 110, 2235–2244.
11. Puusaari, I.; Damato, B.; Kivelä, T. Transscleral local resection versus Iodine-125 plaque brachytherapy for uveal melanomas that are large because of tumour height. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007 Apr;245(4):522-33.
12. Bechrakis, N.E.; Petousis, V.; Willerding, G.; Krause, L.; Wachtlin, J.; Stroux, A.; Foerster, M.H. Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: Local tumour control and metastatic rate. *Br. J. Ophthalmol.* 2010, 94, 460–466.
13. Caminal, J.M.; Padrón-Pérez, N.; Arias, L.; Masuet-Aumatell, C.; Gutiérrez, C.; Piulats, J.M.; Pera, J.; Català, J.; Rubio, M.J.; Arruga, J. Transscleral resection without hypotensive anaesthesia vs. iodine-125 plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma. *Eye* 2016, 30, 833–842

■ ■ QUESITI CLINICI

Q5

Nei pazienti con melanoma uveale (spessore < 6 mm e diametro basale maggiore < 20 mm) è indicata l'endoresezione associata a brachiterapia rispetto alla brachiterapia con Iodio 125?

■ ■ INTRODUZIONE

L'endoresezione (resezione "ab interno") del tumore, associata o meno a brachiterapia adiuvante, è un'opzione di trattamento conservativa che può essere considerata in pazienti selezionati con melanomi uveali di medio-grandi dimensioni^{1,2}. A differenza della resezione ab esterno, in cui il tumore viene rimosso in blocco, l'endoresezione prevede la frammentazione del tumore in corso di vitrectomia via pars plana.

L'endoresezione è una procedura chirurgica complessa, per questo motivo deve essere effettuata da un chirurgo vitreoretinico esperto e previa un'accurata selezione dei pazienti. Essa può essere condotta come trattamento primario o secondario (per recidiva di malattia dopo radioterapia). In particolare, l'endoresezione è indicata per il trattamento delle lesioni coroideali di grandi dimensioni a localizzazione posteriore per cui la radioterapia può essere tecnicamente difficile (es. lesioni iuxtapapillari) o per le quali è atteso un significativo calo visivo e/o un significativo tasso di eventi avversi derivanti dal trattamento radioterapico. Seppur siano disponibili in letteratura numerose esperienze di trattamento con questa metodica, sono tuttavia limitati i dati di studi prospettici^{2,14}. Nonostante le iniziali preoccupazioni derivanti dal possibile rischio di disseminazione neoplastica legato alla procedura, i dati a lungo termine di controllo locale e a distanza della malattia riportati in letteratura risultano paragonabili a quelli di altre metodiche^{7,8,10}.

Il Panel si è proposto di ricercare eventuali evidenze della letteratura che supportassero l'utilizzo dell'endoresezione tumorale associata a brachiterapia adiuvante, rispetto alla sola brachiterapia con Iodio 125, per il trattamento di pazienti con melanoma uveale di spessore < 6 mm e diametro basale maggiore < 20 mm

SINTESI DELLE PROVE

È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle principali banche dati biomediche (Embase, Medline e Cochrane Library) fino al 21 giugno 2022 che ha identificato un totale di 213 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 24 documenti giudicati potenzialmente rilevanti. Sono stati esclusi 22 articoli perché non soddisfacevano i criteri di inclusione. La selezione degli studi è dettagliata nella Appendice A (PRISMA Flow Diagram Quesito 5). Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'Appendice B.

Data la scarsità delle evidenze disponibili in letteratura, sono stati selezionati 2 studi osservazionali retrospettivi che hanno confrontato gli outcome desiderabili e indesiderabili dell'endoresezione associata a brachiterapia con Rutenio 106 rispetto alla sola brachiterapia con Iodio 125 (7,8). Complessivamente questi studi includono un totale di 251 pazienti con melanoma uveale, di cui il 20% sottoposti a endoresezione associata a brachiterapia con Rutenio 106 e l'80% sottoposti a brachiterapia con Iodio 125. Nello studio di Caminal et al. (7) l'endoresezione non è stata associata a brachiterapia adiuvante. L'età media dei pazienti inclusi è compresa tra 24 e 88 anni. Gli studi inclusi riportano i dati a diversi intervalli di follow-up, da 12 mesi a 148 mesi. Il diametro basale maggiore dei tumori dei pazienti sottoposti a endoresezione varia da 3,4 a 16 mm, mentre lo spessore varia da 3 a 10 mm. Nei pazienti sottoposti a brachiterapia con Iodio 125 il diametro varia da 4,5 a 16 mm e lo spessore varia da 2,5 a 10,0 mm (vedi Appendice B: caratteristiche degli studi inclusi).

Il Panel ritiene che i risultati sugli esiti derivanti dagli studi presi in analisi non siano sufficienti per formulare una valutazione sul beneficio dell'intervento (endoresezione associata a brachiterapia) rispetto al confronto (brachiterapia con Iodio 125).

In considerazione della complessità tecnica della metodica, l'endoresezione deve essere effettuata da un chirurgo vitreoretinico esperto e per questo motivo rimane oggi perlopiù appannaggio di pochi centri specializzati. Tuttavia, l'avanzamento della tecnologia in campo vitreoretinico ha consentito negli ultimi anni una maggiore diffusione della metodica, rendendola possibile anche in casi più complessi rispetto al passato. Il Panel ritiene pertanto che l'intervento sia migliorabile in relazione ai progressi costanti nel campo della chirurgia oncologica oculare.

RACCOMANDAZIONE CLINICA

Nei pazienti con melanoma uveale di spessore < 6 mm e diametro basale maggiore < 20 mm, l'endoresezione più brachiterapia adiuvante o la sola brachiterapia con Iodio 125 possono essere ugualmente prese in considerazione per il trattamento.

Il Panel è concorde nel ritenere che le evidenze attuali presenti in letteratura non supportino l'impiego dell'endoresezione rispetto alla brachiterapia con Iodio 125, essendo il bilancio degli effetti né a favore né a sfavore dell'intervento. Pertanto, l'endoresezione rimane un trattamento che può essere considerato in pazienti ben selezionati, per i quali siano attese le maggiori probabilità di un outcome chirurgico favorevole. In particolare, questa metodica è indicata in pazienti in buona salute generale (sottoponibili ad un'anestesia generale di lunga durata), con lesioni coroideali di dimensioni medio-grandi (in particolare lesioni di spessore elevato 8 – 10 mm, ma con diametro basale maggiore < 16 mm), preferibilmente localizzate al polo posteriore e nei quadranti nasali e per le quali sia attesa una maggiore incidenza di complicanze legate alla radioterapia e/o perdita visiva post-radioterapia. Questa tecnica può essere altresì considerata in presenza di emorragia vitreale concomitante al tumore, sindrome tossica tumorale, o come terapia di salvataggio dopo brachiterapia. Una limitazione importante della metodica è che non è eseguibile per lesioni anteriori con coinvolgimento del corpo ciliare (tumori ciliari o ciliocoroideali) e in presenza di pazienti con significative comorbidità sistemiche. In considerazione della complessità tecnica della metodica, un'ulteriore limitazione è la richiesta di expertise specifiche (chirurgo vitreoretinico esperto).

Forza della raccomandazione: Condizionata né a favore né contro rispetto all'intervento - certezza delle prove molto bassa

GIUSTIFICAZIONE ALLA RACCOMANDAZIONE

Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa della scarsità di studi disponibili e per la tipologia di studi considerati (studi osservazionali retrospettivi senza ulteriori limitazioni sul disegno dello studio) e per imprecisione (limitato numero di eventi, intervalli di confidenza molto ampi che vanno da effetti desiderabili a indesiderabili). La raccomandazione è giustificata in quanto, con una certezza delle prove molto bassa, il bilancio tra gli effetti risulta né a favore né a sfavore dell'intervento.

RACCOMANDAZIONE PER LA RICERCA

In letteratura sono presenti scarsi studi di confronto e con una bassa qualità delle evidenze. Il Panel ritiene auspicabile la conduzione di studi più robusti, prospettici, randomizzati e un con un elevato numero di pazienti, in modo da poter ridurre l'incertezza sui benefici dell'intervento rispetto al confronto.

Si veda l'Evidence Profile e l'Evidence to Decision framework del quesito 5 in Appendice B.

Bibliografia

1. Damato, B.; Groenewald, C.; McGalliard, J.; Wong, D. Endoresection of choroidal melanoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1998, 82, 213–218.
2. García-Arumí, J.; Sararols, L.; Martínez, V.; Corcostegui, B. Vitreoretinal surgery and endoresection in high posterior choroidal melanomas. *Retina* 2001, 21, 445–452.
3. Bechrakis, N.E.; Foerster, M.H. Neoadjuvant proton beam radiotherapy combined with subsequent endoresection of choroidal melanomas. *Int. Ophthalmol. Clin.* 2006, 46, 95–107.
4. Karkhaneh R, Chams H, Amoli FA, et al. Long-term surgical outcome of posterior choroidal melanoma treated by endoresection. *Retina* 2007; 27:908 – 914.
5. García-Arumí, J.; Zapata, M.A.; Balaguer, O.; Fonollosa, A.; Boixadera, A.; Martínez-Castillo, V. Endoresection in high posterior choroidal melanomas: Long-term outcome. *Br. J. Ophthalmol.* 2008, 92, 1040–1045.
6. Konstantinidis L, Groenewald C, Coupland SE, Damato B. Long-term outcome of primary endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:82–5.
7. Caminal, J.M.; Mejia, K.; Masuet-Aumatell, C.; Arias, L.; Piulats, J.M.; Gutierrez, C.; Pera, J.; Catala, J.; Rubio, M.; Arruga, J. Endoresection versus iodine-125 plaque brachytherapy for the treatment of choroidal melanoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2013, 156, 334–342.e1.
8. Rice, J.C.; Stannard, C.; Cook, C.; Lecuona, K.; Myer, L.; Scholtz, R.P. Brachytherapy and endoresection for choroidal melanoma: A cohort study. *Br. J. Ophthalmol.* 2014, 98, 86–91.
9. Garcia-arumi, J.; Leila, M.; Zapata, M.A.; Velázquez, D.; Dinares-fernandez, M.C.; Tresserra, F. Endoresection technique with /without brachytherapy for management of high posterior choroidal melanoma: Extended Follow-up Results. *Retina* 2015, 35, 628–637.
10. Süsskind, D.; Dürr, C.; Paulsen, F.; Kaulich, T.; Bartz-Schmidt, K.U. Endoresection with adjuvant ruthenium brachytherapy for selected uveal melanoma patients—The Tuebingen experience. *Acta Ophthalmol.* 2017, 95, e727–e733.
11. Biewald, E.; Lautner, H.; Gök, M.; Horstmann, G.A.; Sauerwein, W.; Flühs, D.; Bornfeld, N. Endoresection of large uveal melanomas: Clinical results in a consecutive series of 200 cases. *Br. J. Ophthalmol.* 2017, 101, 204–208.
12. Vidoris, A.A.C.; Maia, A.; Lowen, M.; Morales, M.; Isenberg, J.; Fernandes, B.F.; Belfort, R.N. Outcomes of primary endoresection for choroidal melanoma. *Int. J. Retin. Vit.* 2017, 3, 42.
13. Relimpio-López I, Garrido-Hermosilla AM, Espejo F, Gessa-Sorroche M, Coca L, Domínguez B, Díaz-Granda MJ, Ponte B, Cano MJ, Rodríguez de la Rúa E, Carrasco-Peña F, Míguez C, Saavedra J, Ontanilla A, Caparrós-Escudero C, Ríos JJ, Terrón JA. Clinical Outcomes after Surgical Resection Combined with Brachytherapy for Uveal Melanomas. *J Clin Med.* 2022 Mar 15;11(6):1616.
14. Mazzini C, Vicini G, Di Leo L, Massi D, Rizzo S, Giansanti F. Anatomical and Functional Outcomes after Endoresection and Adjuvant Ruthenium Brachytherapy for Uveal Melanoma: A Single-Center Experience. *Life (Basel).* 2023 Mar 29;13(4):902.

■ ■ QUESITI CLINICI

Q6

Nei pazienti con melanoma uveale (T1, T2, T3 con spessore < 12 mm e diametro basale maggiore < 18 mm) è indicata la radioterapia stereotassica rispetto alla brachiterapia con Iodio 125?

■ ■ INTRODUZIONE

Sin dalla pubblicazione dei dati dello studio Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) la radioterapia è divenuta il gold standard per il trattamento del melanoma uveale¹. Essa può essere somministrata in forma di brachiterapia o radioterapia a fasci esterni (radioterapia stereotassica, protonterapia). La radioterapia stereotassica può essere utilizzata come trattamento primario o per recidive locali intraoculari o orbitarie della malattia². Essa è considerata un trattamento appropriato per tumori di medie-grandi dimensioni a localizzazione posteriore non candidabili ad una terapia più conservativa (brachiterapia)^{3,14}. Può essere effettuata in una singola seduta o in forma frazionata. Per tumori di dimensioni simili la radioterapia stereotassica si associa ad una maggiore incidenza di eventi avversi legati al trattamento rispetto alla brachiterapia, seppur con tassi di controllo locale paragonabili^{15,17}. Offre dei tassi di controllo locale della malattia paragonabili alla protonterapia, con simili tassi di incidenza di eventi avversi legati al trattamento.

Il Panel si è proposto di ricercare eventuali evidenze della letteratura che supportassero l'impiego della radioterapia stereotassica, rispetto alla brachiterapia con Iodio 125, per il trattamento del melanoma uveale (T1, T2, T3 con spessore < 12 mm e diametro basale maggiore < 18 mm).

SINTESI DELLE PROVE

È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle principali banche dati biomediche (Embase, Medline e Cochrane Library) fino al 16 luglio 2022 che ha identificato un totale di 367 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 5 documenti, poiché ritenuti potenzialmente rilevanti. La selezione degli studi è dettagliata nella Appendice A (PRISMA Flow Diagram Quesito 6). Le referenze degli studi

esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'Appendice B.

Data la scarsità delle evidenze disponibili in letteratura, sono stati inclusi 2 studi osservazionali retrospettivi, riportati in 3 pubblicazioni (15–17). In questi studi sono stati confrontati gli outcomes desiderabili e indesiderabili della radioterapia stereotassica rispetto alla brachiterapia con Iodio 125.

Complessivamente gli studi hanno arruolato un totale di 347 pazienti con melanoma uveale, di cui il 33% sottoposti alla radiochirurgia o radioterapia stereotassica e 67% sottoposti a brachiterapia con Iodio 125. L'età media dei pazienti inclusi varia da 28 a 89 anni. Gli studi inclusi riportano i dati a diversi intervalli di follow-up, da 6 a 118 mesi.

Il diametro basale maggiore dei tumori dei pazienti sottoposti alla radiochirurgia o radioterapia stereotassica varia da 4.7 a 17 mm, e lo spessore varia da 1.5 a 11 mm. Mentre per il gruppo dei pazienti sottoposti a Iodio 125 il diametro basale maggiore varia da 5 a 16 mm e lo spessore varia da 1.5 a 10 mm (vedi Appendice B: caratteristiche degli studi inclusi).

I risultati degli studi mostrano che la radioterapia stereotassica comporta un tasso significativamente maggiore di effetti avversi legati al trattamento rispetto alla brachiterapia con Iodio 125 e si associa a risultati funzionali peggiori (peggior outcome visivo post-trattamento).

RACCOMANDAZIONE CLINICA

Nella popolazione di pazienti con melanoma uveale presa in esame (T1, T2, T3 con spessore <12 mm e diametro basale maggiore <18 mm) la radioterapia stereotassica non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione di trattamento.

La radioterapia stereotassica può essere utilizzata come alternativa all'enucleazione nel trattamento di pazienti selezionati nei casi in cui la brachiterapia non risulti tecnicamente eseguibile (per esempio, lesioni iuxtapapillari per le quali non sia possibile ottenere una adeguata copertura dosimetrica alla pianificazione pretrattamento).

Forza della raccomandazione: Condizionata a sfavore rispetto all'intervento - basata su certezza globale delle prove molto bassa

GIUSTIFICAZIONE ALLA RACCOMANDAZIONE

Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata molto bassa, prevalentemente a causa della scarsità di studi disponibili e per la tipologia di studi considerati (studi osservazionali retrospettivi senza ulteriori limitazioni sul disegno dello studio), per imprecisione (limitato numero di eventi, intervalli di confidenza molto ampi). La raccomandazione è giustificata in quanto, con una certezza delle prove molto bassa, il bilancio tra gli effetti risulta a favore del confronto (brachiterapia con Iodio 125).

RACCOMANDAZIONE PER LA RICERCA

In letteratura si trovano pochi studi e di bassa qualità sulla radioterapia stereotassica in confronto alla brachiterapia con Iodio 125. Sarebbe necessaria la conduzione di studi comparativi prospettici e randomizzati in modo da ridurre l'incertezza sui possibili benefici dell'intervento.

Si veda l'Evidence Profile e l'Evidence to Decision framework del quesito 6 in Appendice B

Bibliografia

1. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of Iodio125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1684-1693.
2. Parker T, Rigney G, Kallos J, Stefko ST, Kano H, Niranjana A, Green AL, Aziz T, Rath P, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas and metastases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2020 Nov;21(11):1526-1536. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30459-9.
3. Muller K, Naus N, Nowak PJ, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma, late clinical results. *Radiother Oncol* 2012;102:219-224.
4. Dunavoelgyi R, Georg D, Zehetmayer M, et al. Dose-response of critical structures in the posterior eye segment to hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma. *Radiother Oncol* 2013;108:348-353.
5. Langmann G, Pendl G, Klaus-Müllner, Papaefthymiou G, Guss H. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas: an 8-year experience. *J Neurosurg* 2000; 93 (Suppl 3):184-188.
6. Mueller AJ, Talies S, Schaller UC, Horstmann G, Wowra B, Kampik A. Stereotactic radiosurgery of large uveal melanomas with the gamma-knife. *Ophthalmology* 2000; 107:1381-1387; discussion 1387.
7. Zehetmayer M, Kitz K, Menapace R, et al. Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma. *Radiother Oncol* 2000;55:135-144.
8. Zehetmayer M, Kitz K, Menapace R, Ertl A, Heinzl H, Ruhswurm I, et al. Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma. *Radiother Oncol* 2000;55:135-144.
9. Muller K, Nowak PJ, de Pan C, et al. Effectiveness of fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:116-122.
10. Muacevic A, Nentwich M, Wowra B, Staerk S, Kampik A, Schaller U. Development of a streamlined, non-invasive robotic radiosurgery method for treatment of uveal melanoma. *Technol Cancer Res Treat* 2008; 7:369-374.
11. Modorati G, Misericocchi E, Galli L, Picozzi P, Rama P. Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:40-44.
12. Dunavoelgyi R, Dieckmann K, Gleiss A, Sacu S, Kircher K, Georgopoulos M, et al. Local tumor control, visual acuity, and survival after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:199-205.
13. Eibl-Lindner K, Fürweger C, Nentwich M, Foerster P, Wowra B, Schaller U, Muacevic A. Robotic radiosurgery for the treatment of medium and large uveal melanoma. *Melanoma Res* 2016; 26:51-57.

14. Mazzini C, Pieretti G, Vicini G, Nicolosi C, Scoccianti S, Pertici M, Greto D, Desideri I, Bordi L, Pecchioli G, Virgili G. Clinical outcomes and secondary glaucoma after gamma-knife radiosurgery and Ruthenium-106 brachytherapy for uveal melanoma: a single institution experience. *Melanoma Res.* 2021 Feb 1;31(1):38-48.
15. Guleser UY , Sarici AM Ucar D Gonen B Sengul Samanci N Ozguroglu M. Comparison of iodine-125 plaque brachytherapy and gamma knife stereotactic radiosurgery treatment outcomes for uveal melanoma patients. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology*; 2022.
16. Krema, H., Heydarian, M., Beiki-Ardakani, A., Weisbrod, D., Xu, W., Simpson, E. R., & Sahgal, A.. A comparison between 125Iodibrachytherapy and stereotactic radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma. *British Journal of Ophthalmology*; 2013.
17. Krema, H., Heydarian, M., Beiki-Ardakani, A., Weisbrod, D., Xu, W., Laperriere, N. J., & Sahgal, A.. Dosimetric and late radiation toxicity comparison between iodine-125 brachytherapy and stereotactic radiation therapy for juxtapapillary choroidal melanoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*; 2013.

■ ■ QUESITI CLINICI

Q7

Nei pazienti con melanoma uveale di grandi dimensioni (T3 con spessore >12 mm o T4) è indicata la radioterapia stereotassica come prima opzione di trattamento rispetto all'enucleazione?

■ ■ INTRODUZIONE

L'enucleazione chirurgica dell'occhio affetto ha rappresentato storicamente l'unico trattamento disponibile per il melanoma uveale. Negli ultimi 30 anni, tuttavia, sono stati sviluppati una serie di terapie conservative che consentono di preservare non solo l'anatomia dell'occhio, ma in una buona percentuale dei casi, anche la sua funzione¹. Nonostante lo sviluppo di questi approcci conservativi, la mortalità correlata al melanoma uveale è rimasta pressoché costante; questo suggerisce che il successo del trattamento locale non influenzi i tassi di sopravvivenza². Attualmente la brachiterapia è il trattamento di prima scelta per le lesioni di piccole e medie dimensioni, mentre i tumori di grandi dimensioni vengono preferibilmente trattati con radioterapia stereotassica e protonterapia. Oggi il trend è quello di evitare l'enucleazione quando possibile, riservandola ai pazienti non candidabili a trattamenti conservativi. Essa è raccomandata, in particolare, in presenza di neoplasie di grandi dimensioni, che occupano più del 50% del volume oculare, in presenza di glaucoma neovascolare, in occhi ciechi e dolenti, o per recidive locali di malattia.

Il Panel ha voluto ricercare eventuali evidenze della letteratura che supportassero l'impiego della radioterapia stereotassica, rispetto all'enucleazione chirurgica, per il trattamento del melanoma uveale di grandi dimensioni (T3 con spessore > 12 mm e T4).

SINTESI DELLE PROVE

È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 20 luglio 2022 che ha identificato un totale di 1522 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 4 documenti. La selezione degli studi è dettagliata nella Appendice A (PRISMA

Flow Diagram Quesito 7). Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'Appendice B. È stato incluso un singolo studio osservazionale (3) che ha arruolato un totale di 113 pazienti con melanoma uveale, di cui 65 (58%) sottoposti alla radioterapia stereotassica frazionata e 48 (42%) sottoposti a enucleazione. L'età media dei pazienti per gruppo era di 67 (± 12.1) anni per il gruppo della radioterapia stereotassica e di 63.3 (± 12.6) anni per il gruppo di enucleazione. Il follow up dello studio è stato di 4 anni.

Il diametro basale maggiore medio dei tumori dei pazienti sottoposti a radioterapia stereotassica era di 11.9 (± 2.7) mm, e lo spessore di 6 (± 2.5) mm, mentre per il gruppo dei pazienti sottoposti ad enucleazione il diametro basale maggiore medio era di 13.4 (± 3.9) e lo spessore medio di 7.5 (± 4.3) mm (vedi Appendice B: caratteristiche degli studi inclusi). Lo studio si proponeva di valutare la qualità della vita e la funzione visiva nei pazienti trattati con queste due modalità terapeutiche. I pazienti enucleati avevano maggiori difficoltà a lavorare o svolgere le attività domestiche 2 mesi dopo il trattamento rispetto ai pazienti irradiati. I pazienti enucleati avevano una visione periferica ridotta fino a 3 anni dopo il trattamento rispetto ai pazienti irradiati. La qualità complessiva della vita non è risultata significativamente diversa tra i due gruppi di trattamento.

RACCOMANDAZIONE CLINICA

Nella popolazione di pazienti con melanoma uveale di grandi dimensioni presa in esame (T3 spessore > 12 mm, T4 spessore > 10 mm, diametro basale maggiore > 18 mm) la radioterapia stereotassica dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione di trattamento.

Il Panel è concorde nel ritenere che quando possibile deve essere privilegiato l'approccio conservativo con preservazione dell'occhio, nonostante la radioterapia stereotassica possa essere secondariamente gravata da significativi effetti collaterali legati al trattamento, come il glaucoma neovascolare, capace di minare in modo significativo la qualità della vita del paziente.

Considerazioni per sottogruppi: La radioterapia stereotassica è altresì indicata anche in pazienti con neoplasie di grandi dimensioni non candidabili ad intervento chirurgico di enucleazione in anestesia generale a causa di gravi comorbidity sistemiche

Forza della raccomandazione: Condizionata a favore rispetto all'intervento - certezza globale delle prove molto bassa

GIUSTIFICAZIONE ALLA RACCOMANDAZIONE

Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata molto bassa, a causa della scarsità di dati disponibili in letteratura e per la tipologia di studio considerato (studio osservazionale prospettico senza ulteriori limitazioni sul disegno), per

indirectness (la popolazione non ha tutti i criteri indicati nel PICO: spessore <10 mm, diametro basale maggiore < 18 mm) e per imprecisione (limitato numero di eventi, intervalli di confidenza molto ampi). La raccomandazione è giustificata in quanto, con una certezza delle prove molto bassa, il bilancio tra gli effetti risulta a favore dell'intervento, inoltre il Panel ritiene che l'intervento sia fattibile e accettabile (il paziente privilegia la preservazione del bulbo oculare).

RACCOMANDAZIONE PER LA RICERCA

Sarebbe auspicabile promuovere ulteriori studi prospettici, con una popolazione più omogenea, che implementino le evidenze scientifiche al momento ancora molto scarse in questo settore.

Si veda l'Evidence Profile e l'Evidence to Decision framework del quesito 7 in Appendice B.

Bibliografia

1. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of Iodine-125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1684-1693.
2. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol*. 2001 May;119(5):670-676.
3. Van Beek, J. G. M., Buitendijk, G. H. S., Timman, R., Muller, K., Luyten, G. P. M., Paridaens, D., Naus, N. C., & Kiliç, E. Quality of life: fractionated stereotactic radiotherapy versus enucleation treatment in uveal melanoma patients. *Acta Ophthalmologica*; 2018.

■ ■ QUESITI CLINICI

Q8

Nei pazienti con melanoma uveale primario per la sorveglianza in accordo con il rischio di metastasi è indicata una risonanza magnetica epatica ogni 4-6 mesi rispetto all'ecografia ogni 4-6 mesi?

■ ■ GOOD PRACTICE STATEMENT (GPS) O INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

Il panel ISS ritiene che nei pazienti con melanoma uveale primario sia preferibile effettuare ogni 4-6 mesi una risonanza magnetica epatica piuttosto che una ecografia epatica nei pazienti affetti da melanoma uveale ad elevato rischio di recidiva/metastasi.

Le condizioni che definiscono una prognosi peggiore sono le seguenti molteplici.

I fattori di rischio clinici includono età avanzata alla diagnosi, genere maschile, localizzazione e coinvolgimento del corpo ciliare, grandi dimensioni, melanocitosi oculodermica, appartenenza agli stadi più avanzati della classificazione AJCC (American Joint Committee on Cancer). I fattori istopatologici sono rappresentati dall'istotipo epitelioide, dall'estensione extrasclerale, dall'invasione vascolare, da un elevato indice mitotico, dalla presenza di linfociti infiltranti il tumore e di macrofagi associati al tumore, dalla necrosi. I fattori di rischio genetici identificano tumori che esprimono PRAME (PReferentially expressed Antigen in MELanoma), mostrano alterazioni geniche e anomalie cromosomiche e che rientrano nella classe 2 del Profilo di Espressione Genica. (MJ Jager <https://doi.org/10.1038/>).

La caratterizzazione del profilo genomico del MU riveste un ruolo di fondamentale importanza per la stratificazione dei pazienti, la determinazione della prognosi e la pianificazione di strategie di cura e follow-up mirate. Mutazioni somatiche nei geni BAP1, SF3B1/SRSF2 e EIF1AX sono mutualmente esclusive e definiscono pattern di rischio specifici: mutazioni in-frame di EIF1AX si associano a prognosi favorevole; mutazioni missense di SF3B1/SRSF2 si associano a prognosi intermedia e mutazioni con perdita di funzione di BAP1 a prognosi sfavorevole. Le alterazioni citogenetiche associate significativamente alla trasformazione maligna e al potenziale metastatico sono la monosomia del cromosoma 3 e la

duplicazione del braccio lungo del cromosoma 8. Il profilo di espressione genica consente l'identificazione di due classi, 1 e 2, con prognosi completamente diversa. Nella classe 1, peraltro, si individuano due sottogruppi: 1A con rischio metastatico basso o assente e 1B con basso rischio metastatico e insorgenza tardiva delle metastasi. La classe 2, invece, ha un rischio metastatico elevato. (Ocul Oncol Pathol 2020;6:360–367 DOI: 10.1159/0005083829). Il The Cancer Genome Atlas (TCGA), combinando tutte le alterazioni che agiscono come driver secondari, ha identificato 4 classi di rischio (Cancers 2021, 13, 5503. <https://doi.org/10.3390/>) con prognosi che da favorevole a sfavorevole, in ordine, sono:

- **CLASSE A:** mutazioni di EIFX1A, assenza di monosomia 3 e di duplicazione del braccio lungo del cromosoma 8. Potenziale metastatico basso;
- **CLASSE B:** mutazioni di SF3B1/SFR2, assenza di monosomia 3 e presenza di duplicazione del braccio lungo del cromosoma 8. Potenziale metastatico intermedio;
- **CLASSE C:** mutazioni di BAP1, presenza di monosomia 3 e di duplicazione del braccio lungo del cromosoma 8. Potenziale metastatico alto;
- **CLASSE D:** mutazioni di BAP1, presenza di monosomia 3 e numero di copie superiore a tre del braccio lungo del cromosoma 8. Potenziale metastatico alto, l'aumento del numero di copie del braccio lungo del cromosoma 8 è correlata ad una significativa diminuzione della sopravvivenza.

Pertanto, nei pazienti a rischio elevato, la Risonanza Magnetica epatica potrebbe consentire di identificare la malattia in fase asintomatica e/o oligometastatica, anticipando l'inizio dei trattamenti specifici per la fase avanzata, offrendo maggiori possibilità di impiegare terapie loco-regionali e di includere i pazienti in studi clinici.

RAZIONALE DEL GOOD PRACTICE STATEMENT:

Lo Statement sulla sorveglianza del rischio di metastasi nei pazienti con melanoma uveale nella presente Linea Guida è stato formulato seguendo il processo formale e strutturato proposto dal GRADE Working Group (Dewidar et al., 2022), che ha previsto la risposta affermativa per ciascuna delle seguenti domande:

1. Il messaggio è necessario per la pratica clinica?
2. La sua attuazione porterebbe un grande beneficio netto, considerando tutti gli esiti rilevanti e le possibili implicazioni?
3. La raccolta e sintesi delle evidenze rappresenterebbe un dispendio del tempo e delle risorse del panel?
4. Esiste un razionale chiaro, esplicito e ben documentato che colleghi le prove indirette?
5. L'indicazione o *statement* è chiara e attuabile?

Nella pratica clinica è necessario fornire elementi a supporto delle strategie di sorveglianza. Pur in assenza di dati, una sorveglianza che contempli la risonanza magnetica nei pazienti ad elevato rischio di metastasi potrebbe fornire vantaggi

nella pratica clinica.

Pertanto, il messaggio è necessario nell'attuale pratica clinica perché, in assenza di esso, i professionisti sanitari potrebbero non intraprendere questa azione, ritenuta appropriata.

Il gruppo di sviluppo della linea guida ha ritenuto che l'implementazione della risonanza magnetica epatica per la sorveglianza dopo trattamento del melanoma uveale primario, porterà più conseguenze desiderabili che indesiderabili, per le seguenti ragioni: precoce inizio dei trattamenti sistemici, maggiore possibilità di impiego dei trattamenti sistemici, maggiore possibilità di inclusione in studi clinici.

■ ■ QUESITI CLINICI

Q9

Nei pazienti con melanoma uveale primario con sospetto coinvolgimento congiuntivale/orbitale è indicata una TAC del torace (rispetto a non farla) per la sorveglianza del tumore?

■ ■ GOOD PRACTICE STATEMENT (GPS) O INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

Il panel ISS ritiene che nei pazienti con melanoma uveale primario con sospetto coinvolgimento congiuntivale/dell'orbita sia opportuno estendere i controlli strumentali al torace, oltre che al fegato.

Pertanto, una TC del torace dovrebbe essere considerata per escludere la presenza di localizzazioni polmonari. Può accadere, infatti, che ci sia una diffusione polmonare e/o a carico dei linfonodali toracici o del collo in assenza di localizzazioni epatiche macroscopiche. Effettuare una TC del torace potrebbe quindi consentire un precoce inizio di trattamenti specifici per la fase avanzata.

RAZIONALE DEL GOOD PRACTICE STATEMENT:

Lo Statement sulla sorveglianza sul rischio di metastasi nei pazienti con melanoma uveale nella presente Linea Guida è stato formulato seguendo il processo formale e strutturato proposto dal GRADE Working Group (Dewidar et al., 2022), che ha previsto la risposta affermativa per ciascuna delle seguenti domande:

1. Il messaggio è necessario per la pratica clinica?
2. La sua attuazione porterebbe un grande beneficio netto, considerando tutti gli esiti rilevanti e le possibili implicazioni?
3. La raccolta e sintesi delle evidenze rappresenterebbe un dispendio del tempo e delle risorse del panel?
4. Esiste un rationale chiaro, esplicito e ben documentato che colleghi le prove indirette?
5. L'indicazione o *statement* è chiara e attuabile?

I pazienti affetti da melanoma uveale con coinvolgimento dell'orbita/congiuntiva possono presentare localizzazioni di malattia in sede polmonare e linfonodale con o senza metastasi epatiche. E' pertanto utile sottoporre questi pazienti periodicamente anche a TC del torace. In tal modo è possibile ottenere una stadiazione accurata e possono essere intrapresi i provvedimenti terapeutici più opportuni qualora venissero identificate localizzazioni di malattia in tale distretto.

Pertanto, il messaggio è necessario nell'attuale pratica clinica perché in assenza di esso, i professionisti sanitari potrebbero non intraprendere questa azione, ritenuta appropriata. Il gruppo di sviluppo della linea guida ha ritenuto che l'implementazione della TC torace porterà più conseguenze desiderabili che indesiderabili, per le seguenti ragioni: accuratezza nella stadiazione con possibilità di identificare metastasi extra-epatiche.

■ ■ QUESITI CLINICI

Q10

Nei pazienti con melanoma uveale metastatico (malattia limitata al fegato) è indicato un trattamento locoregionale più terapia sistemica rispetto alla sola terapia sistemica?

■ ■ È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 26 gennaio 2023 che ha identificato un totale di 991 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 57 documenti, inoltre abbiamo valutato uno studio tramite altre fonti (lista referenze studi inclusi). Tutti gli articoli sono stati esclusi perché non soddisfacevano i criteri di inclusione. La selezione degli studi è dettagliata nell'appendice A (Flow diagram). Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'appendice B. Nessuno studio rispondeva a tutti i criteri di inclusione.

Nei pazienti con melanoma uveale metastatico (malattia limitata al fegato) il panel non può fornire una raccomandazione sull'utilizzo di un trattamento locoregionale più terapia sistemica rispetto alla sola terapia sistemica per mancanza di prove di efficacia (assenza di raccomandazione).

Nei pazienti affetti da melanoma uveale metastatico il coinvolgimento epatico esclusivo o prevalente può determinare l'insorgenza di insufficienza epatica che spesso è la causa di morte. Un trattamento locoregionale delle metastasi epatiche ha l'obiettivo di ritardare l'insorgenza di tale evenienza. Vista l'impossibilità di esprimere una raccomandazione, il panel suggerisce la discussione dei casi riguardanti pazienti affetti da metastasi epatiche di melanoma uveale nell'ambito di gruppi multidisciplinari afferenti a centri con esperienza consolidata, al fine di valutare la possibilità di integrare la terapia sistemica con trattamenti loco-regionali epatici (ad esempio, chemioembolizzazione, radioembolizzazione, radioterapia stereotassica).

■ ■ QUESITI CLINICI

Q11

Nei pazienti con melanoma uveale metastatico e positività di HLA A 02: 01 è indicato un trattamento con tebentafusp rispetto ad altre terapie sistemiche?

■ ■ Dalla ricerca bibliografica sono stati identificati 113 record dopo la rimozione dei duplicati. 5 studi sono stati giudicati potenzialmente rilevanti. 112 articoli sono stati esclusi perché non soddisfacevano i criteri di inclusione. È stato incluso uno studio (Appendice A-PRISMA Flow diagram Q1). Questo studio includeva in totale 378 pazienti.

I limiti riscontrati negli studi presi in considerazione riguardano la loro validità interna in quanto è stato riscontrato un alto rischio di performance e detection bias dovuto al mancato mascheramento degli interventi. Si veda l'Evidence Profile e l'Evidence to Decision framework in Appendice B.

È stato identificato un unico studio di fase III randomizzato. Lo studio ha incluso 378 pazienti HLA-A*02:01 positivi, che sono stati randomizzati a ricevere tebentafusp o un altro trattamento a scelta dell'investigatore (pembrolizumab, ipilimumab o dacarbazina). Lo studio ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale a favore di tebentafusp, con il 73% dei pazienti trattati vivi ad 1 anno rispetto al 59% del braccio di controllo. Il beneficio del tebentafusp è stato confermato dall'analisi a 3 anni, con una mediana di 21.6 mesi rispetto a 16.9 mesi del braccio di controllo e una percentuale del 27% di pazienti vivi a 3 anni rispetto al 18% del braccio di controllo.

RACCOMANDAZIONE CLINICA

Il tebentafus dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale e positività di HLA-A*02:01 rispetto alle altre terapie sistemiche.

Forza della raccomandazione: Condizionata forte a favore rispetto all'intervento - moderata

ER: MSD, Immunocore, BMS, Pierre Fabre, Pfizer, Novartis.

GS: MSD, Immunocore, BMS.

■ ■ BIBLIOGRAFIA

1. Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. *BMJ Evid Based Med*. Apr 15 2022;doi:10.1136/bmjebm-2022-111962
2. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Nothacker M, Lange S, Murad MH, Akl EA. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol*. 2016 Dec;80:3-7.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395-400.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
5. Lotfi T, Hajizadeh A, Moja L, Akl EA, Piggott T, Kredo T, Langendam MW, Iorio A, Klugar M, Klugarová J, Neumann I, Wiercioch W, Leontiadis GI, Mbuagbaw L, Turgeon AF, Meerpohl J, Stevens A, Brozek J, Santesso N, Pottie K, Dewidar O, Flottorp SA, Karpusheff J, Saz-Parkinson Z, Rojas MX, Parmelli E, Chu DK, Tugwell P, Welch V, Avey MT, Brignardello-Petersen R, Mathew JL, Munn Z, Nieuwlaat R, Ford N, Qaseem A, Askie LM, Schünemann HJ. A taxonomy and framework for identifying and developing actionable statements in guidelines suggests avoiding informal recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2022 Jan;141:161-171

■ ■ APPENDICE A

RICERCA BIBLIOGRAFICA E PRISMA FLOW DIAGRAM

1 Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la brachiterapia con Ruthenium-106 plaque rispetto alla brachiterapia con Iodio125?

popolazione - (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 thickness <6mm, T3 thickness <6mm (Thickness <6mm, Diameter <18mm)

MEDLINE (Pubmed) (1990 to February 2022)

((((((("Eye Neoplasms"[Mesh]) OR "Uveal Neoplasms"[Mesh]) OR "Choroid Neoplasms"[Mesh]) OR "Iris Neoplasms"[Mesh])OR"CiliaryBody"[Mesh])OR(((eye[Title/Abstract]ORocular[Title/Abstract]ORConjunctiva*[Title/Abstract] OR iris[Title/Abstract] OR Choroid*[Title/Abstract] OR Ciliary[Title/Abstract] OR uveal[Title/Abstract]) OR ("Ciliary Bodies"[Title/Abstract] OR "Corpus Ciliaris"[Title/Abstract] OR "Corpus Ciliari"[Title/Abstract] OR "Corpus Ciliare"[Title/Abstract] OR "Corpus Ciliares"[Title/Abstract])) AND (Melanoma*[Title/Abstract] OR Neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract]))) AND ((("Melanoma"[Mesh]) OR (Melanoma*[Title/Abstract]))) AND (((("Brachytherapy"[MeSH Terms] OR "Brachytherapy"[Title/Abstract])) AND (((("IodioRadioisotopes"[MeSH Terms] OR "Iodio125"[Title/Abstract])) OR (((("Ruthenium"[Mesh]) OR ("Ruthenium-106" [Supplementary Concept])) OR ("Ru-106 radioisotope"[Title/Abstract] OR "106Ru radioisotope"[Title/Abstract] OR "Ruthenium-106"[Title/Abstract] OR "Ru-106"[Title/Abstract]))))))))

AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Embase (1990 to February 2022)

#1 'eye tumor'/exp/mj OR 'uvea tumor'/exp/mj OR 'choroid tumor'/exp/mj OR 'iris tumor'/exp/mj OR 'ciliary body cancer'/exp/mj OR 'uvea melanoma'/exp/mj

#2 (eye OR ocular OR conjunctiva* OR iris OR choroid* OR ciliary OR uveal) NEXT/2 (melanoma* OR neoplasm* OR tumo*)

#3 (ciliary OR ciliaris OR ciliari OR ciliare*) NEXT/2 (bod* OR corpus) NEXT/2 (melanoma* OR neoplasm* OR tumo*)

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 'brachytherapy'/exp/mj

#6 'brachytherapy':ti,ab

#7 #5 OR #6

#8 'radioactive iodine'/exp/mj OR 'ruthenium 106'/exp/mj

#9 'Iodio125' OR 'ru-106 radioisotope' OR '106ru radioisotope' OR 'ruthenium-106' OR 'ru-106' OR 'i125' OR 'ru106':ti,ab

#10 #8 OR #9

#11 #7 AND #10

#12 #4 AND #11

#13 #4 AND #11

AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2021, Issue 11) in the Cochrane Library (1990 November 2021)

#1 MeSH descriptor: [Eye Neoplasms] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Uveal Neoplasms] explode all trees

- #3 MeSH descriptor: [Choroid Neoplasms] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Iris Neoplasms] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Ciliary Body] explode all trees
- #6 {OR #1-#5}
- #7 (eye OR ocular OR Conjunctiva* OR iris OR Choroid* OR Ciliary OR uveal):ti,ab,kw
- #8 (Melanoma* OR Neoplasm*):ti,ab,kw
- #9 {AND #7-#8}
- #10 (“Ciliary Bodies” OR “Corpus Ciliaris” OR “Corpus Ciliari” OR “Corpus Ciliare” OR “Corpus Ciliares”):ti,ab,kw
- #11 {OR #6-#10}
- #12 MeSH descriptor: [Brachytherapy] explode all trees
- #13 (Brachytherapy):ti,ab,kw
- #14 {OR #12-#13}
- #15 MeSH descriptor: [IodioRadioisotopes] explode all trees
- #16 "Iodio125"
- #17 MeSH descriptor: [Ruthenium] explode all trees
- #18 (“Ru-106 radioisotope” OR “106Ru radioisotope” OR “Ruthenium-106” OR “Ru-106”):ti,ab,kw
- #19 {OR #15-#18}
- #20 {AND #14-#19}
- #21 #9 AND #14 OR #19

2 Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la terapia protonica rispetto alla brachiterapia con Iodio125?

popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 all, T3 thickness <12mm (Thickness <12mm, Largest basal diameter <18mm)

MEDLINE (Pubmed) (1990 to 9 February 2022)

((((((("Eye Neoplasms"[Mesh]) OR "Uveal Neoplasms"[Mesh]) OR "Choroid Neoplasms"[Mesh]) OR "Iris Neoplasms"[Mesh])OR"CiliaryBody"[Mesh])OR(((eye[Title/Abstract]ORocular[Title/Abstract]ORConjunctiva*[Title/Abstract] OR iris[Title/Abstract] OR Choroid*[Title/Abstract] OR Ciliary[Title/Abstract] OR uveal[Title/Abstract]) OR ("Ciliary Bodies"[Title/Abstract] OR "Corpus Ciliaris"[Title/Abstract] OR "Corpus Ciliari"[Title/Abstract] OR "Corpus

Ciliare"[Title/Abstract] OR "Corpus Ciliares"[Title/Abstract])) AND (Melanoma*[Title/Abstract] OR Neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract])) AND (("Melanoma"[Mesh]) OR (Melanoma*[Title/Abstract])) AND (((("Brachytherapy"[MeSH Terms] OR "Brachytherapy"[Title/Abstract]) AND ("IodioRadioisotopes"[MeSH Terms] OR "Iodio125"[Title/Abstract])) OR (("Proton Therapy"[Mesh]) OR ("proton beam irradiation"[Title/Abstract] OR "Proton Therapies"[Title/Abstract] OR "Proton Beam Therapy"[Title/Abstract] OR "Proton Beam Therapies"[Title/Abstract] OR "Proton Beam Radiation Therapy"[Title/Abstract] OR "Proton Therapy"[Title/Abstract])))

Embase (1990 to 9 February 2022)

#1 'eye tumor'/exp/mj OR 'uvea tumor'/exp/mj OR 'choroid tumor'/exp/mj OR 'iris tumor'/exp/mj OR 'ciliary body cancer'/exp/mj

#2 (eye OR ocular OR conjunctiva* OR iris OR choroid* OR ciliary OR uveal) NEXT/2 (melanoma* OR neoplasm* OR tumo*)

#3 (ciliary OR ciliaris OR ciliari OR ciliare*) NEXT/2 (bod* OR corpus) NEXT/2 (melanoma* OR neoplasm* OR tumo*)

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 'brachytherapy'/exp/mj

#6 'brachytherapy':ti,ab

#7 #5 OR #6

#8 'radioactive iodine'/exp/mj OR 'Iodio125'

#9 #7 AND #8

#10 'proton therapy'/exp/mj

#11 'proton beam irradiation' OR 'proton therapies' OR 'proton beam therapy' OR 'proton beam therapies' OR 'proton beam radiation therapy' OR 'proton therapy':ti,ab

#12 #11 OR #12

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2021, Issue 11) in the Cochrane Library (searched 29 November 2021)

#1 MeSH descriptor: [Eye Neoplasms] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Uveal Neoplasms] explode all trees

#3 MeSH descriptor: [Choroid Neoplasms] explode all trees

#4 MeSH descriptor: [Iris Neoplasms] explode all trees

- #5 MeSH descriptor: [Ciliary Body] explode all trees
- #6 {OR #1-#5}
- #7 (eye OR ocular OR Conjunctiva* OR iris OR Choroid* OR Ciliary OR uveal):ti,ab,kw
- #8 (Melanoma* OR Neoplasm*):ti,ab,kw
- #9 {AND #7-#8}
- #10 (“Ciliary Bodies” OR “Corpus Ciliaris” OR “Corpus Ciliari” OR “Corpus Ciliare” OR “Corpus Ciliares”):ti,ab,kw
- #11 {OR #6-#10}
- #12 MeSH descriptor: [Brachytherapy] explode all trees
- #13 (Brachytherapy):ti,ab,kw
- #14 {OR #12-#13}
- #15 MeSH descriptor: [IodioRadioisotopes] explode all trees
- #16 "Iodio125"
- #17 MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees
- #18 (“proton beam irradiation” OR “Proton Therapies” OR “Proton Beam Therapy” OR “Proton Beam Theraapies” OR “Proton Beam Radiation Therapy” OR “Proton Therapy”):ti,ab,kw
- #19 #14 AND (#15 OR #16)
- #20 {AND #11-#18}

3 Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la terapia protonica rispetto alla enucleazione?

popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T3 thickness >12, T4 all (Thickness >10 mm, Largest basal diameter >18mm)

MEDLINE (Pubmed) (1990 to 28 March 2022)

((((((((((("Eye Neoplasms"[Mesh]) OR "Uveal Neoplasms"[Mesh]) OR "Choroid Neoplasms"[Mesh]) OR "Iris Neoplasms"[Mesh])OR"CiliaryBody"[Mesh])OR(((eye[Title/Abstract]ORocular[Title/Abstract]ORConjunctiva*[Title/Abstract] OR iris[Title/Abstract] OR Choroid*[Title/Abstract] OR Ciliary[Title/Abstract] OR uveal[Title/Abstract]) OR ("Ciliary Bodies"[Title/Abstract] OR "Corpus Ciliaris"[Title/Abstract] OR "Corpus Ciliari"[Title/Abstract] OR "Corpus Ciliare"[Title/Abstract] OR "Corpus Ciliares"[Title/Abstract])) AND (Melanoma*[Title/Abstract] OR Neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract]))) OR ((("Melanoma"[Mesh]) AND (((("Proton Therapy"[Mesh]) OR ("proton beam irradiation"[Title/Abstract] OR "Proton Therapies"[Title/Abstract] OR "Proton Beam Therapy"[Title/Abstract] OR "Proton Beam Therapies"[Title/Abstract] OR "Proton Beam Radiation Therapy"[Title/Abstract] OR "Proton

Therapy"[Title/Abstract]))) OR (("Eye Enucleation"[Mesh]) OR ("Eye Enucleations"[Title/Abstract] OR "Enucleation Surgery"[Title/Abstract] OR "Enucleation Surgeries"[Title/Abstract] OR "Enucleation Technique"[Title/Abstract] OR "Enucleation Techniques"[Title/Abstract])))

Embase (1990 to 28 March 2022)

#1 'eye tumor'/exp/mj OR 'uvea tumor'/exp/mj OR 'choroid tumor'/exp/mj OR 'iris tumor'/exp/mj OR 'ciliary body cancer'/exp/mj OR 'uvea melanoma'/exp/mj

#2 (eye OR ocular OR conjunctiva* OR iris OR choroid* OR ciliary OR uve*) NEXT/2 (melanoma* OR neoplasm* OR tumo*)

#3 (ciliary OR ciliaris OR ciliari OR ciliare*) NEXT/2 (bod* OR corpus) NEXT/2 (melanoma* OR neoplasm* OR tumo*)

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 'eye enucleation'/exp/mj

#6 'eye enucleations' OR 'enucleation surgery' OR 'enucleation surgeries' OR 'enucleation technique' OR 'enucleation techniques':ti,ab

#7 #5 OR #6

#8 'proton therapy'/exp/mj

#9 'proton beam irradiation' OR 'proton therapies' OR 'proton beam therapy' OR 'proton beam therapies' OR 'proton beam radiation therapy' OR 'proton therapy':ti,ab

#10 #7 OR #8

#11 #7 OR #10

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2022, Issue 03) in the Cochrane Library (searched 28 March 2022)

#1 MeSH descriptor: [Eye Neoplasms] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Uveal Neoplasms] explode all trees

#3 MeSH descriptor: [Choroid Neoplasms] explode all trees

#4 MeSH descriptor: [Iris Neoplasms] explode all trees

#5 MeSH descriptor: [Ciliary Body] explode all trees

#6 {OR #1-#5}

#7 (eye OR ocular OR Conjunctiva* OR iris OR Choroid* OR Ciliary OR uveal):ti,ab,kw

- #8 (Melanoma* OR Neoplasm*):ti,ab,kw
- #9 {AND #7-#8}
- #10 (“Ciliary Bodies” OR “Corpus Ciliaris” OR “Corpus Ciliari” OR “Corpus Ciliare” OR “Corpus Ciliares”):ti,ab,kw
- #11 {OR #6-#10}
- #12 MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees
- #13 (“proton beam irradiation” OR “Proton Therapies” OR “Proton Beam Therapy” OR “Proton Beam Therapies” OR “Proton Beam Radiation Therapy” OR “Proton Therapy”):ti,ab,kw
- #14 #12 OR #13
- #15 MeSH descriptor: [Eye Enucleation] explode all trees
- #16 (“Eye Enucleations” OR “Enucleation Surgery” OR “Enucleation Surgeries” OR “Enucleation Technique” OR “Enucleation Techniques”):ti,ab,kw
- #17 #15 OR #16
- #18 #11 AND (#14 OR #17)

4 Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la resezione Ab esterno +brachiterapia rispetto alla brachiterapia con Iodio125?

popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 thickness <6mm, T3 thickness <12mm (Thickness <12mm, Diameter <16mm)

5 Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la endoresezione + brachiterapia rispetto alla brachiterapia con Iodio125?

popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 all, T3

MEDLINE (Pubmed) (1990 to 14 May 2022)

(((((("Eye Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Uveal Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Choroid Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Iris Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Ciliary Body"[MeSH Terms] OR "eye"[Title/Abstract] OR "ocular"[Title/Abstract] OR "conjunctiva*"[Title/Abstract] OR "iris"[Title/Abstract] OR "choroid*"[Title/Abstract] OR "Ciliary"[Title/Abstract] OR "uveal"[Title/Abstract]) OR ("ciliary body"[Title/Abstract] OR "ciliary bodies"[Title/Abstract])) OR ("uveal melanoma*"[Title/Abstract]))) AND ((iridectomy [Title/Abstract] OR Iridectom*[Title/Abstract] OR Corectom*[Title/Abstract] OR iridocyclectomy[Title/Abstract] OR cyclochoroidectomy[Title/Abstract] OR choroidectomy[Title/Abstract] OR "scleral opening"[Title/Abstract])) OR (((("Ophthalmologic Surgical Procedures"[Mesh:NoExp]) OR

((((exoresection [Title/Abstract] OR "external approach"[Title/Abstract] OR "lamellar scleral dissection"[Title/Abstract] OR exoresection[Title/Abstract])) OR ((Surgical[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract]) AND resection[Title/Abstract]))) AND (((("Brachytherapy"[MeSH Terms] OR "Brachytherapy"[Title/Abstract]))) OR "iodine-125"[Title/Abstract] OR "Iodio125"[Title/Abstract]))

Embase (1990 to 14 May 2022)

#1 'eye tumor'/exp/mj OR 'uvea tumor'/exp/mj OR 'choroid tumor'/exp/mj OR 'iris tumor'/exp/mj OR 'ciliary body cancer'/exp/mj OR 'uvea melanoma'/exp/mj

#2 ((eye OR ocular OR conjunctiva* OR iris OR choroid* OR ciliary OR uve*) NEXT/2 (melanoma* OR neoplasm* OR tumo*)):ti,ab

#3 (ciliary OR ciliaris OR ciliari OR ciliare*) NEXT/2 (bod* OR corpus) NEXT/2 (melanoma* OR neoplasm* OR tumo*)

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 'brachytherapy'/exp/mj

#6 'brachytherapy':ti,ab

#7 #5 OR #6

#8 'eye surgery'/exp/mj

#9 'external approach' OR 'lamellar scleral dissection' OR exoresection OR iridectomy OR iridectom* OR corectom* OR iridocyclectomy OR cyclochoroidectomy OR choroidectomy:ti,ab

#10 #8 OR #9

#11 #7 AND #10

#12 #4 AND #11

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2021, Issue 12) in the Cochrane Library (searched 02 December 2021)

#1 MeSH descriptor: [Eye Neoplasms] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Uveal Neoplasms] explode all trees

#3 MeSH descriptor: [Choroid Neoplasms] explode all trees

#4 MeSH descriptor: [Iris Neoplasms] explode all trees

#5 MeSH descriptor: [Ciliary Body] explode all trees

#6 {OR #1-#5}

#7 (eye OR ocular OR Conjunctiva* OR iris OR Choroid* OR Ciliary OR uveal):ti,ab,kw

- #8 (Melanoma* OR Neoplasm*):ti,ab,kw
- #9 {OR #7-#8}
- #10 (“Ciliary Bodies” OR “Corpus Ciliaris” OR “Corpus Ciliari” OR “Corpus Ciliare” OR “Corpus Ciliares”):ti,ab,kw
- #11 {OR #6-#10}
- #12 #6 OR #10
- #13 #12 AND #9
- #14 MeSH descriptor: [Brachytherapy] explode all trees
- #15 (Brachytherapy):ti,ab,kw
- #16 {OR #14-#15}
- #17 MeSH descriptor: [Ophthalmologic Surgical Procedures] explode all trees
- #18 ('external approach' OR 'lamellar scleral dissection' OR exoresection OR iridectomy OR iridectom* OR corectom* OR iridocyclectomy OR cyclochoroidectomy OR choroidectomy OR 'scleral opening'):ti,ab,kw
- #19 #17 OR #18
- #20 #16 AND #19
- #21 #13 AND #20

6 Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la radiochirurgia e radioterapia stereotassica rispetto alla brachiterapia con Iodio125?

popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 all, T3 thickness <12mm (Thickness <12mm, Largest basal diameter <18mm)

7 Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la radiochirurgia e radioterapia stereotassica rispetto alla enucleazione?

popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T3 thickness >12, T4 all (Thickness >10 mm, Largest basal diameter >18mm)

MEDLINE (Pubmed) (1990 to 16 July 2022)

((((((((((("Eye Neoplasms"[Mesh]) OR "Uveal Neoplasms"[Mesh]) OR "Choroid Neoplasms"[Mesh]) OR "Iris Neoplasms"[Mesh]) OR "Ciliary Body"[Mesh]) OR (((eye[Title/Abstract] OR ocular[Title/Abstract] OR Conjunctiva*[Title/Abstract] OR iris[Title/Abstract] OR Choroid*[Title/Abstract] OR Ciliary[Title/Abstract] OR uveal[Title/Abstract])OR("CiliaryBodies"[Title/Abstract]OR"CorpusCiliaris"[Title/Abstract]OR"CorpusCiliari"[Title/Abstract] OR "Corpus Ciliare"[Title/Abstract] OR "Corpus Ciliares"[Title/Abstract])) AND (Melanoma*[Title/Abstract]

OR Neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract])))) AND ("Gamma Knife Radiosurge*[Title/Abstract] OR "Stereotactic Radiation"*[Title/Abstract] OR "Linear Accelerator Radiosurge"*[Title/Abstract] OR "CyberKnife Radiosurger"*[Title/Abstract] OR "Stereotactic Radiation Therap"*[Title/Abstract] OR radiotherap*[Title/Abstract])) AND (((("Brachytherapy"[MeSH Terms] OR "Brachytherapy"[Title/Abstract])) AND (((("IodioRadioisotopes"[MeSH Terms] OR "Iodio125"[Title/Abstract] OR "I125" [Title/Abstract] OR "I 125"[Title/Abstract] OR "125I-Plaque Brachytherapy" [Title/Abstract])

Embase (1990 to 16 July 2022)

#1 'eye tumor'/exp/mj OR 'uvea tumor'/exp/mj OR 'choroid tumor'/exp/mj OR 'iris tumor'/exp/mj OR 'ciliary body cancer'/exp/mj OR 'uvea melanoma'/exp/mj

#2 (eye OR ocular OR conjunctiva* OR iris OR choroid* OR ciliary OR uve*) NEXT/2 (melanoma* OR neoplasm* OR tumo*)

#3 #1 OR #2

#4 ('brachytherapy'/exp/mj

#5 'radioactive iodine'/exp/mj

#6 'brachytherapy'/exp/mj

#7 'Iodio125' OR 'brachytherapy' OR 'i125' OR 'i 125' OR '125i-plaque brachytherapy':ti,ab

#8 OR#4-#7

#9 'stereotactic radiation therapy'/exp/mj

#10 'radiosurgery'/exp/mj

#11 'gamma knife radiosurge*' OR 'stereotactic radiation*' OR 'linear accelerator radiosurge*' OR 'cyberknife radiosurger*' OR 'stereotactic radiation therap*' OR radiotherap*:ti,ab

#12 OR#9-#11

#13 #3 AND #8 AND #12

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2022, Issue 07) in the Cochrane Library (searched 16 luglio 2022)

#1 MeSH descriptor: [Eye Neoplasms] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Uveal Neoplasms] explode all trees

#3 MeSH descriptor: [Choroid Neoplasms] explode all trees

#4 MeSH descriptor: [Iris Neoplasms] explode all trees

- #5 MeSH descriptor: [Ciliary Body] explode all trees
- #6 {OR #1-#5}
- #7 (eye OR ocular OR Conjunctiva* OR iris OR Choroid* OR Ciliary OR uveal):ti,ab,kw
- #8 (Melanoma* OR Neoplasm*):ti,ab,kw
- #9 {OR #7-#8}
- #10 (“Ciliary Bodies” OR “Corpus Ciliaris” OR “Corpus Ciliari” OR “Corpus Ciliare” OR “Corpus Ciliares”):ti,ab,kw
- #11 {OR #6-#10}
- #12 #6 OR #10
- #13 #12 AND #9
- #14 MeSH descriptor: [Brachytherapy] explode all trees
- #15 (Brachytherapy):ti,ab,kw
- #16 {OR #14-#15}
- #17 MeSH descriptor: [IodioRadioisotopes] explode all trees
- #18 ("Iodio125" OR 'brachytherapy' OR 'i125' OR 'i 125' OR '125i-plaque brachytherapy':ti,ab,kw
- #19 #17 OR #18
- #20 #16 OR #19
- #21 MeSH descriptor: [Radiosurgery] explode all trees
- #22 ('gamma knife radiosurge*' OR 'stereotactic radiation*' OR 'linear accelerator radiosurge*' OR 'cyberknife radiosurger*' OR 'stereotactic radiation therap*' OR radiotherap*):ti,ab,kw
- #23 #21 OR #22
- #24 #13 AND #20 AND #23

10 Nei pazienti con melanoma uveale metastatico (malattia limitata al fegato) è indicato un trattamento locoregionale più terapia sistemica rispetto alla sola terapia sistemica?

MEDLINE (Pubmed) (1990 to November 2022)

((("Uveal Neoplasms"[Mesh] AND (Melanoma*[Title/Abstract] OR Neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract])) AND (("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR ((liver[Title/Abstract] OR hepatic[Title/Abstract])) AND (neoplasm*[Title/Abstract] OR tumo*[Title/Abstract])) AND (metastas*[Title/Abstract] OR progression[Title/Abstract]))))

Embase (1990 to November 2022)

- #1 'uvea tumor'/exp/mj OR 'uveal melanoma':ti,ab
- #2 'liver tumor'/exp/mj OR ((liver OR hepatic) NEXT/4 (tumo* OR neoplasm*)):ti,ab
- #3 metastas* OR progression:ti,ab
- #4 #1 AND #2 AND #3

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2022, Issue 11) in the Cochrane Library (searched 01 November 2022)

- #1 MeSH descriptor: [Eye Neoplasms] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Uveal Neoplasms] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Choroid Neoplasms] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Iris Neoplasms] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Ciliary Body] explode all trees
- #6 {OR #1-#5}
- #7 (eye OR ocular OR Conjunctiva* OR iris OR Choroid* OR Ciliary OR uveal):ti,ab,kw
- #8 (Melanoma* OR Neoplasm*):ti,ab,kw
- #9 {OR #7-#8}
- #10 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
- #11 (Metastas* AND (liver OR hepatic OR distant)):ti,ab,kw
- #12 #10 OR #11
- #17 #9 AND #12

11 Nei pazienti con melanoma uveale metastatico e positività di HLA A 02: 01 è indicato un trattamento con tebentafusp rispetto ad altre terapie sistemiche?

MEDLINE (Pubmed) (1990 to January 2023)

"Uveal Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("melanoma*" [Title/Abstract] OR "neoplasm*" [Title/Abstract] OR "tumor*" [Title/Abstract]) AND ("HLA Antigens"[MeSH Terms] OR "HLA Antigens" [Title/Abstract] OR "hla a 02 01" [Title/Abstract]) AND ("tebentafusp" [Supplementary Concept] OR ("tebentafusp" [Supplementary Concept] OR "tebentafusp" [All Fields]))

Embase (1990 to January 2023)

#1 'uvea tumor'/exp/mj OR 'uveal melanoma':ti,ab

#2 'hla antigens' OR 'hla a 02 01 antigen':ti,ab

#3 #1 AND #2

#4 'tebentafusp'/exp

#5 'tebentafusp':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #1 AND #6

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2023, Issue 11) in the Cochrane Library (searched January 2023)

#1 MeSH descriptor: [Eye Neoplasms] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Uveal Neoplasms] explode all trees

#3 MeSH descriptor: [Choroid Neoplasms] explode all trees

#4 MeSH descriptor: [Iris Neoplasms] explode all trees

#5 MeSH descriptor: [Ciliary Body] explode all trees

#6 {OR #1-#5}

#7 (eye OR ocular OR Conjunctiva* OR iris OR Choroid* OR Ciliary OR uveal):ti,ab,kw

#8 (Melanoma* OR Neoplasm*):ti,ab,kw

#9 {OR #7-#8}

#10 (tebentafusp):ti,ab,kw

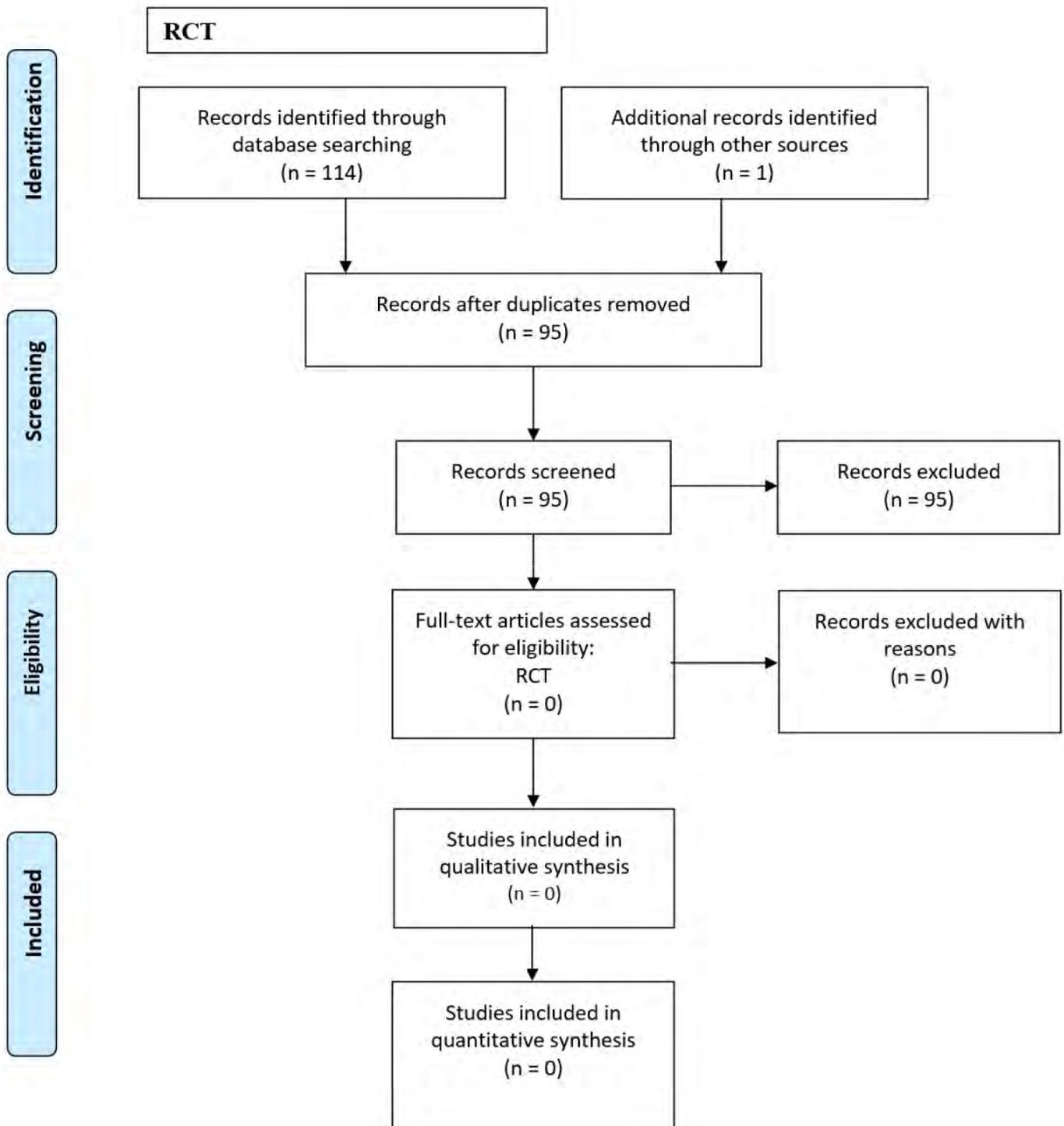
#11 #9 AND #10

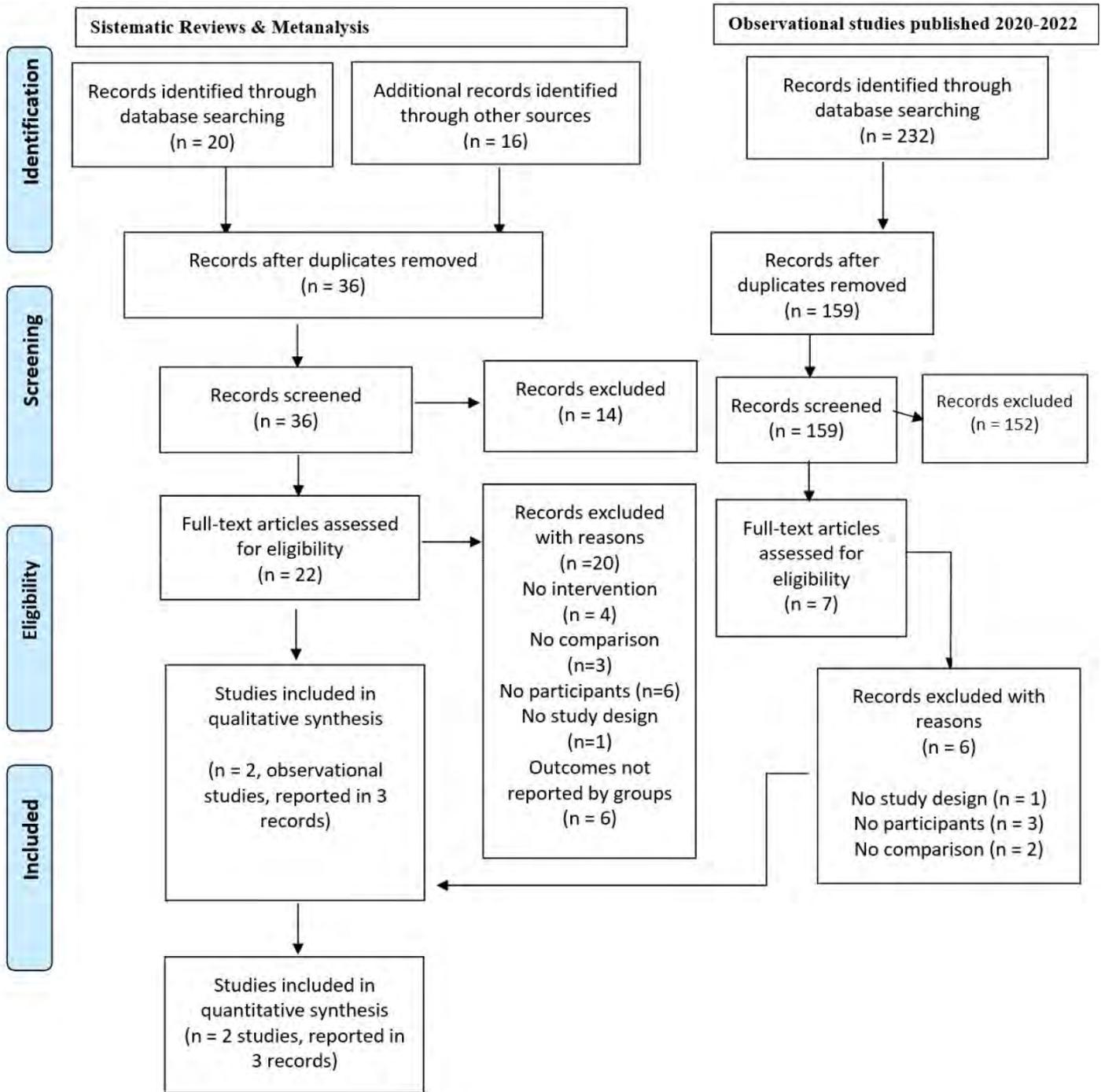
STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW DIAGRAM

Allegato A



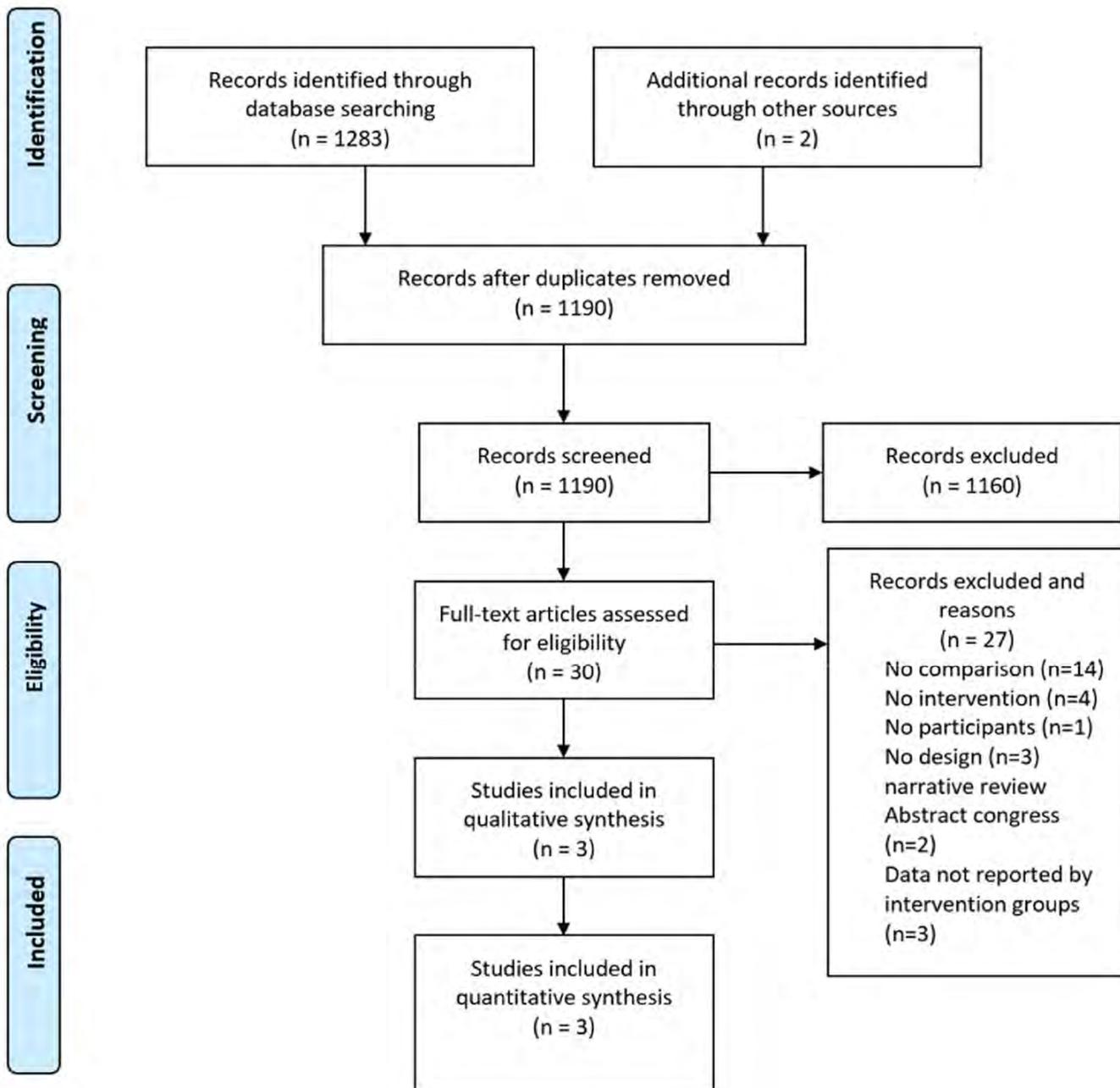
PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 1: Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la brachiterapia con Ruthenium-106 plaque rispetto alla brachiterapia con Iodine 125?





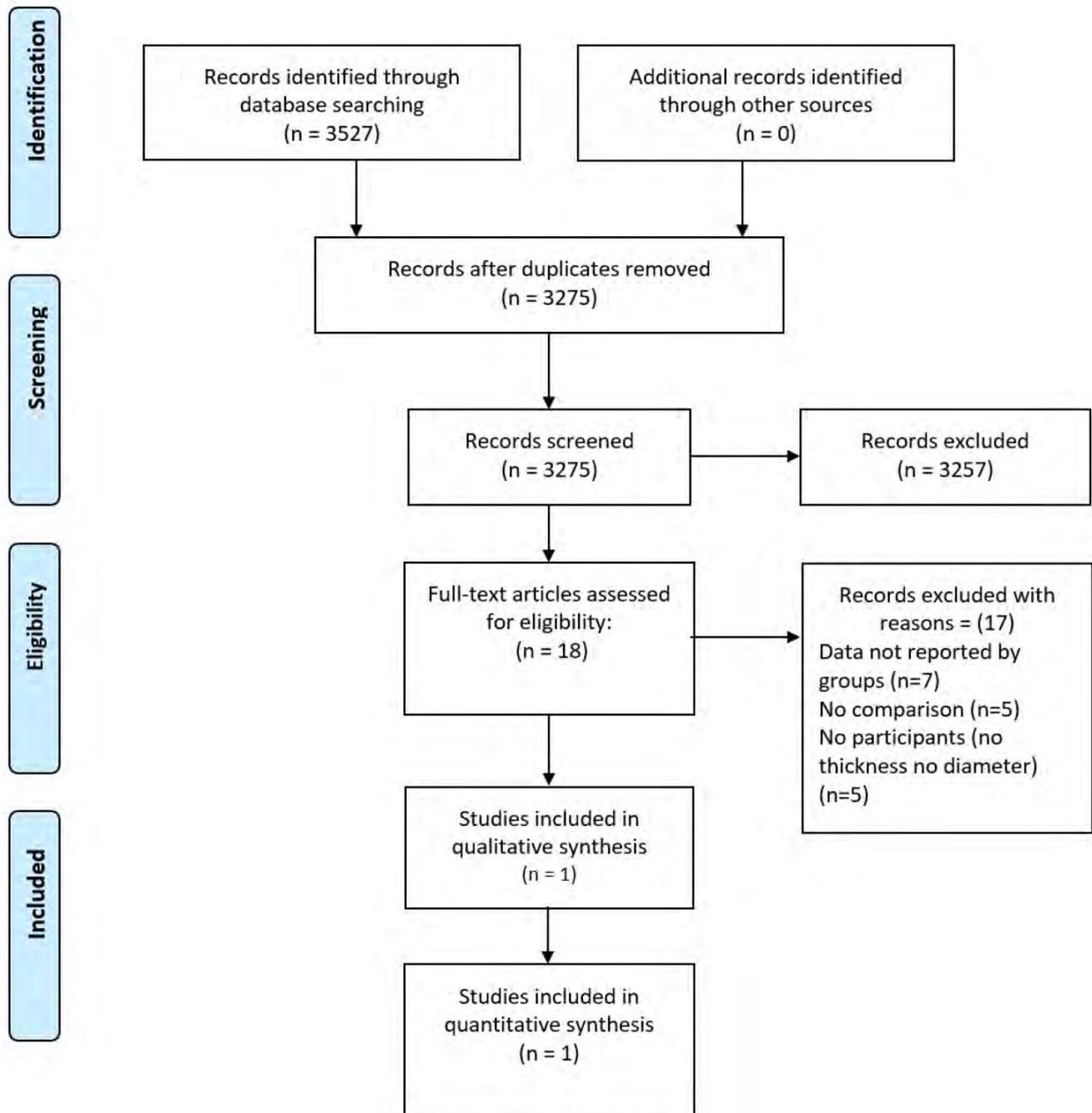


PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 2: Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la terapia protonica rispetto alla brachiterapia con Iodine 125?





PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 3: Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la terapia protonica rispetto alla enucleazione?





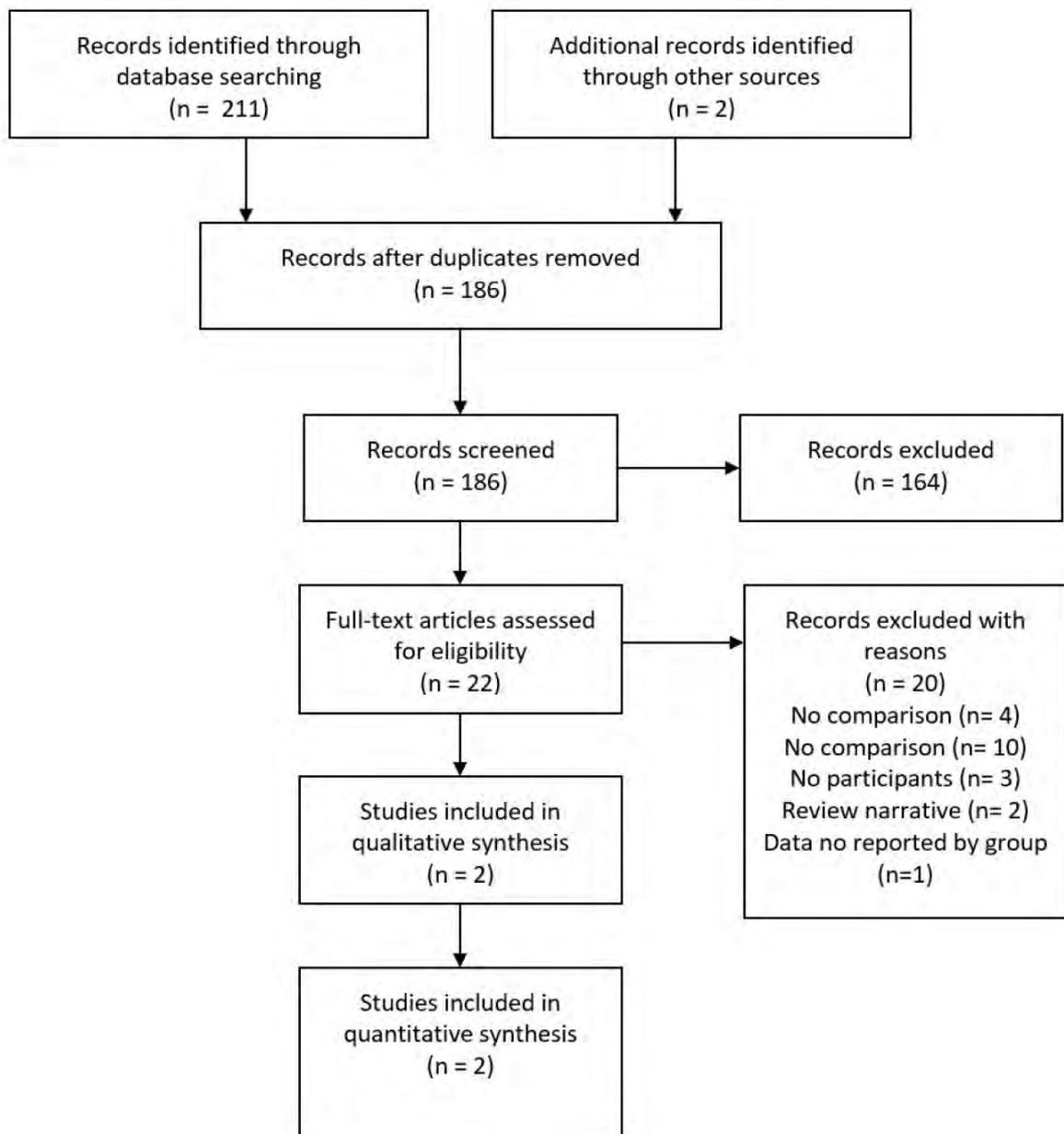
PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 4: Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la resezione Ab esterno + brachiterapia rispetto alla brachiterapia con Iodine 125?

Identification

Screening

Eligibility

Included





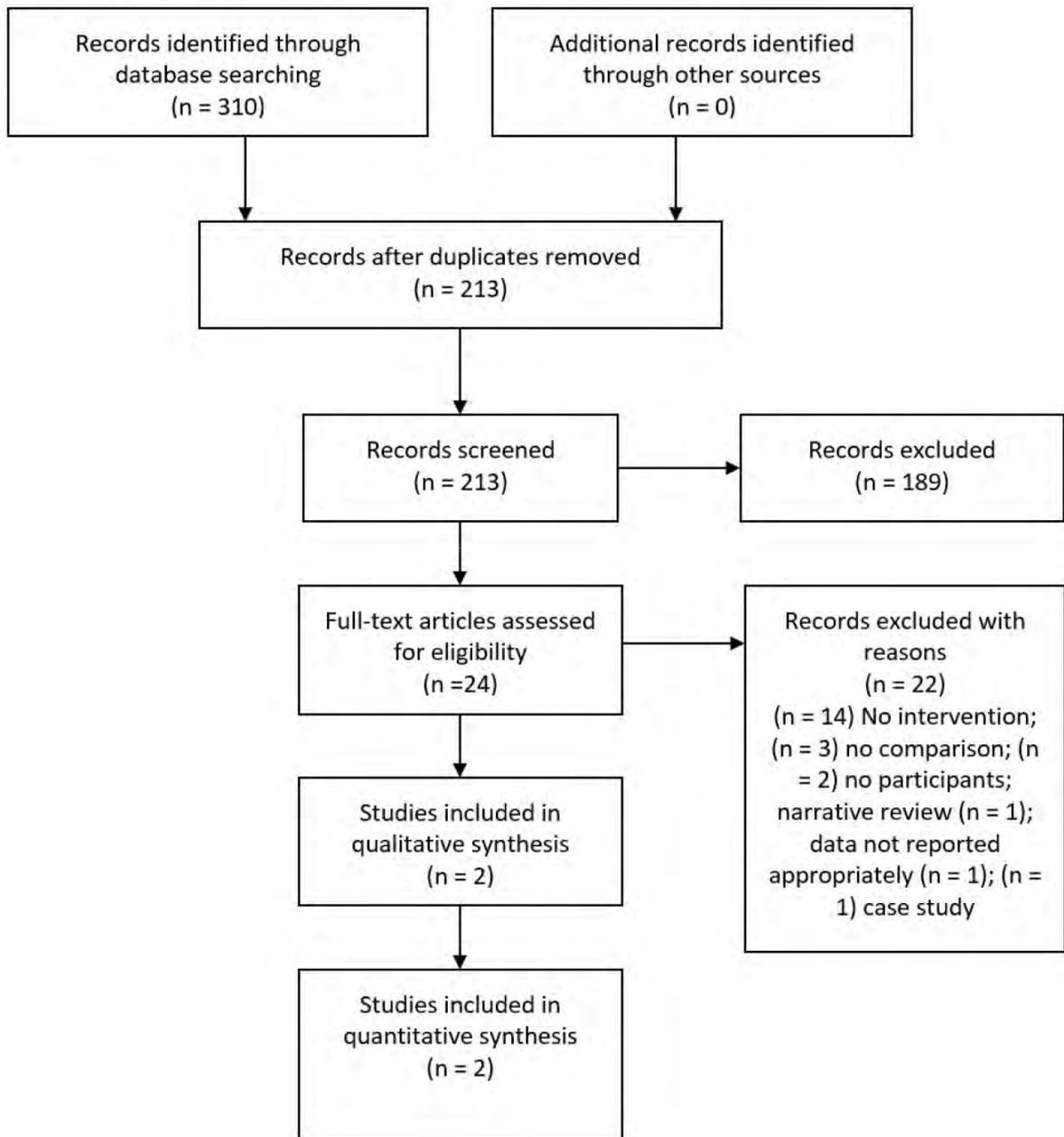
PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 5: Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la endoresezione + brachiterapia rispetto alla brachiterapia con Iodine 125?

Identification

Screening

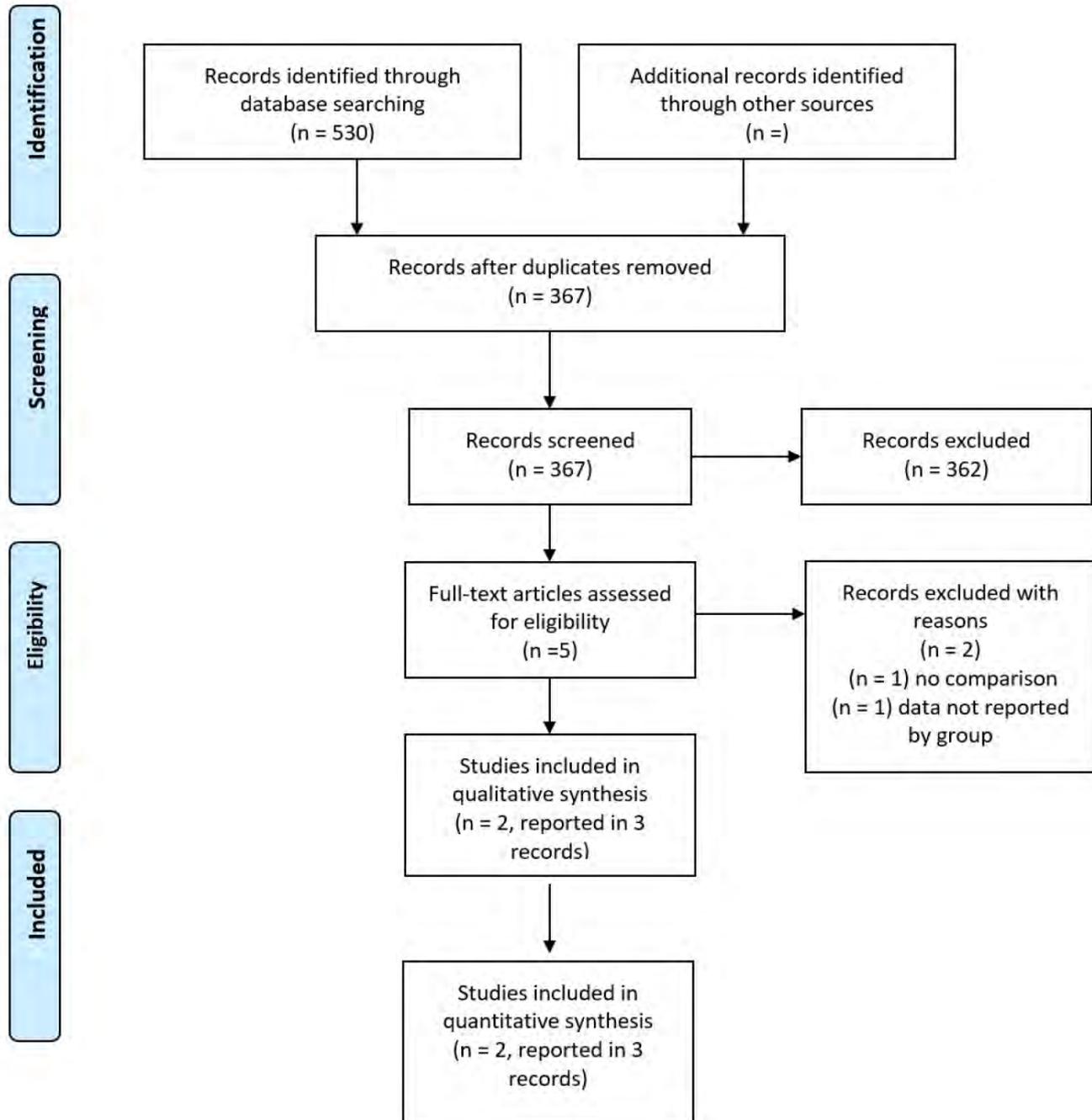
Eligibility

Included



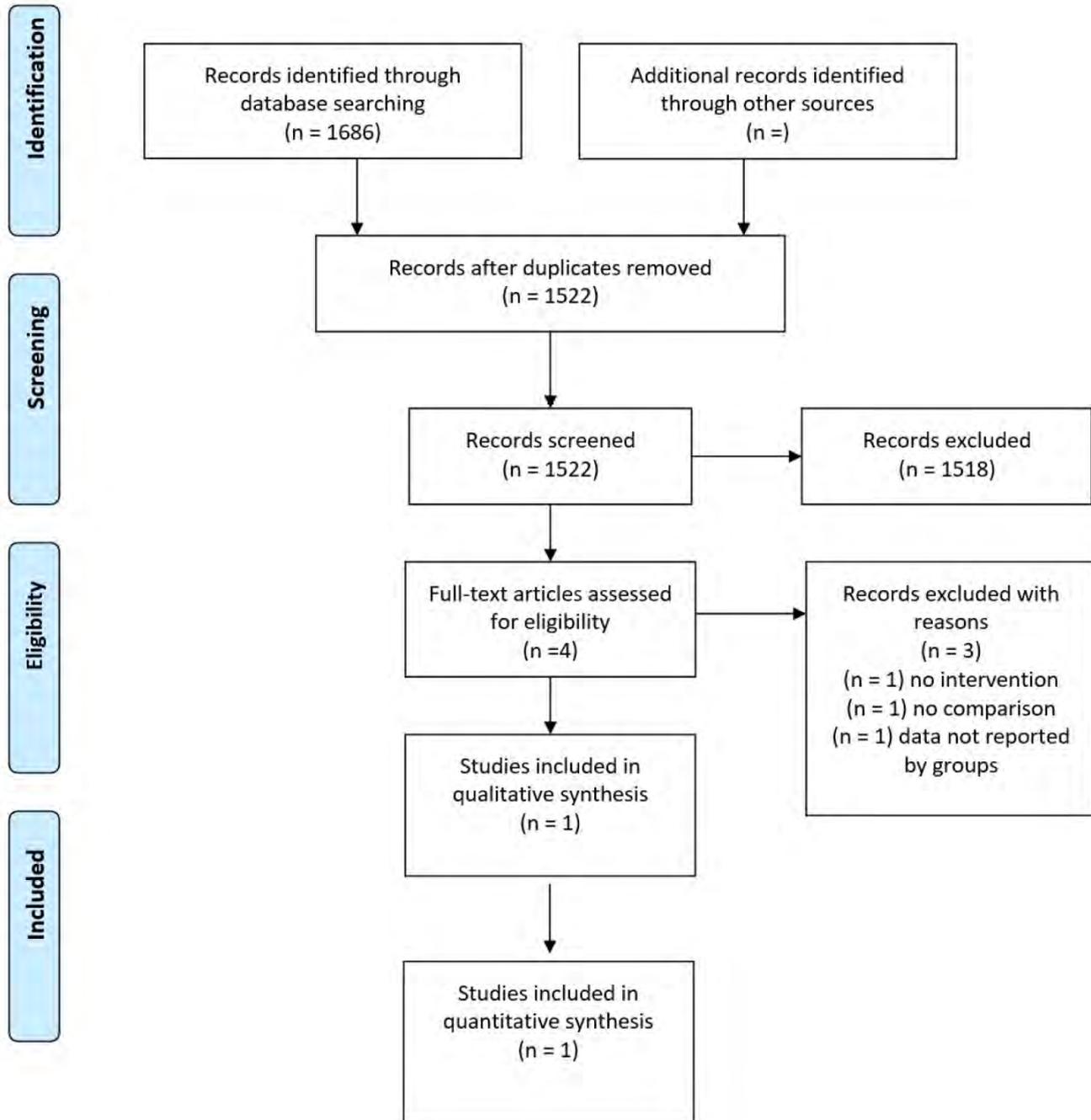


PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 6: Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la radiochirurgia e radioterapia stereotassica rispetto alla brachiterapia con Iodine 125?





PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 7: Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la radiochirurgia e radioterapia stereotassica rispetto alla enucleazione?





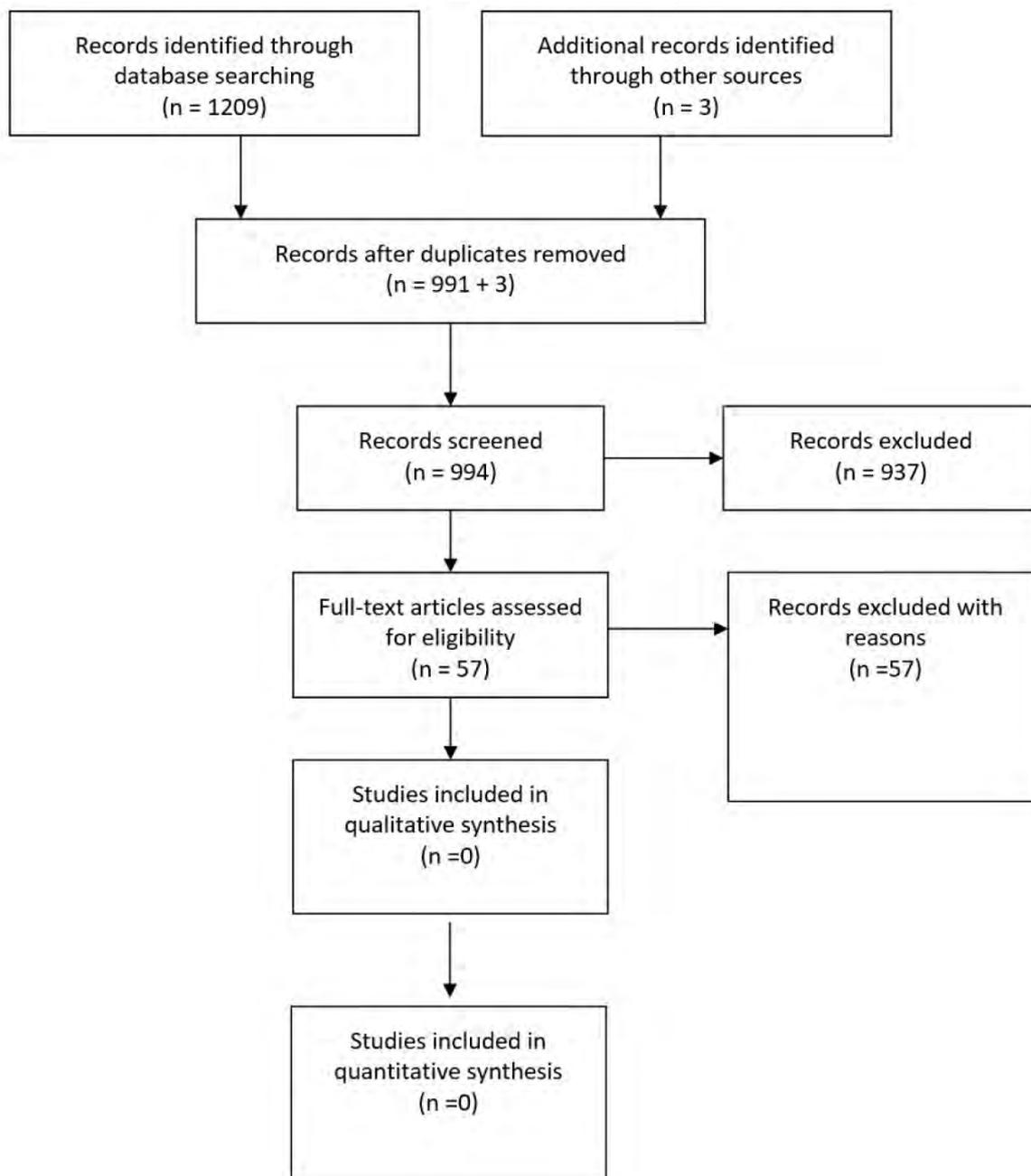
PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 10: Nei pazienti con melanoma uveale metastatico (malattia limitata al fegato) è indicato un trattamento locoregionale più terapia sistemica rispetto alla sola terapia sistemica?

Identification

Screening

Eligibility

Included





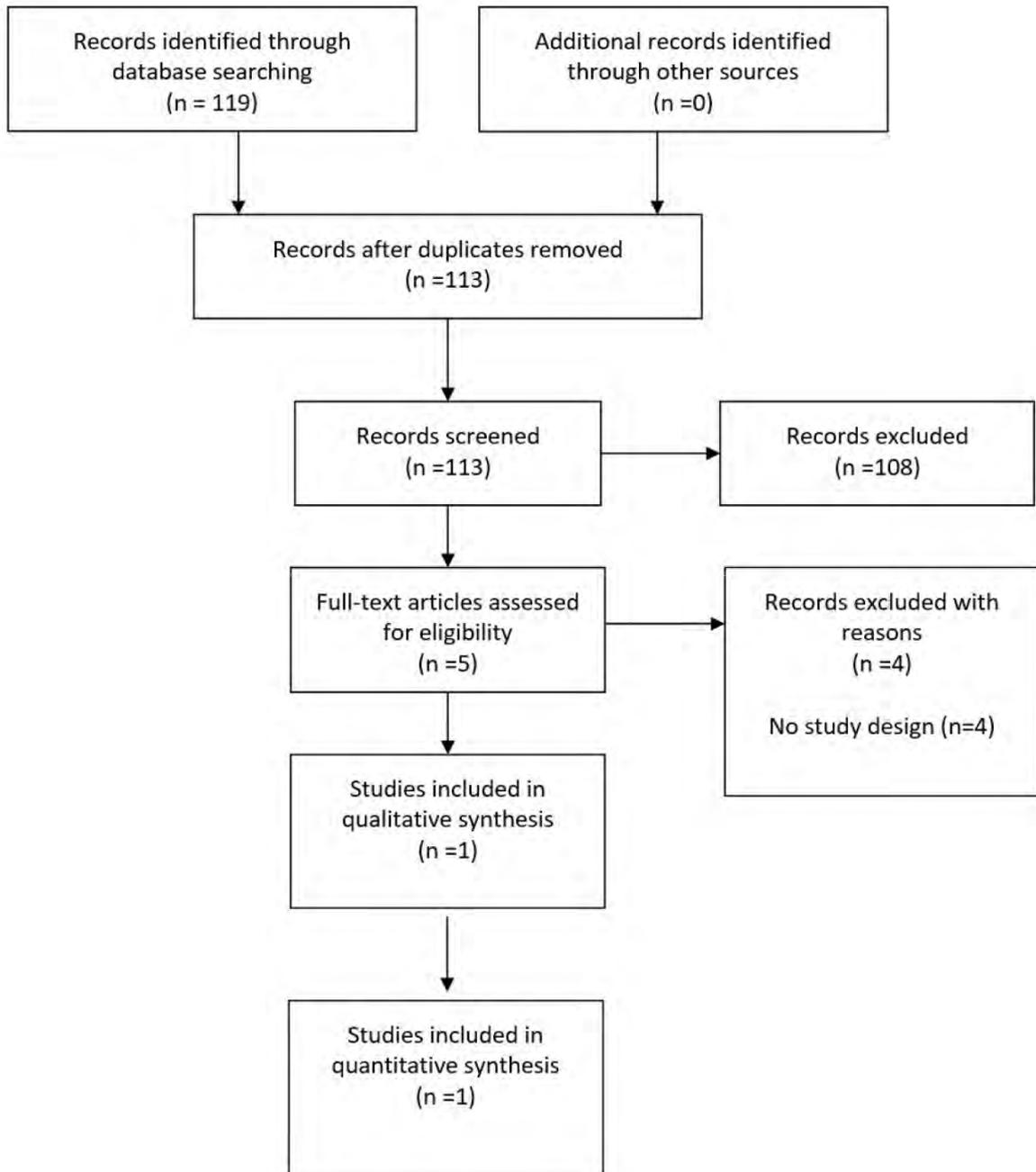
PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 11: Nei pazienti con melanoma uveale metastatico e positività di HLA A 02: 01 è indicato un trattamento con tebentafusp rispetto ad altre terapie sistemiche?

Identification

Screening

Eligibility

Included



EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK (ETD)

Allegato B

Q1

Quesito 1: Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la brachiterapia con Ruthenium-106 plaque rispetto alla brachiterapia con Iodine 125?

Profilo di evidenza

Autore/i: MGL, AF, MC

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la brachiterapia con Ruthenium-106 plaque	brachiterapia con Iodine 125	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Sopravvivenza												
1 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio ^a	nessuno	37/40 (92.5%)	27/36 (75.0%)	OR 4.11 (1.02 a 16.63)	17 più per 100 (da 0 meno a 23 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Malattia metastatica (ricidiva a distanza)												
1 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	serio	molto serio ^a	nessuno	2/40 (5.0%)	18/67 (26.9%)	OR 0.14 (0.03 a 0.66)	22 meno per 100 (da 26 meno a 7 meno)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Recidiva locale												
1 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio ^a	nessuno	1/40 (2.5%)	5/36 (13.9%)	OR 0.16 (0.02 a 1.43)	11 meno per 100 (da 14 meno a 5 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Preservazione dell'occhio (non è stata eseguita enucleazione)												
1 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	molto serio ^a	non importante	molto serio ^a	nessuno	40/40 (100.0%)	31/36 (86.1%)	OR 14.14 (0.75 a 265.46)	13 più per 100 (da 4 meno a 14 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la brachiterapia con Ruthenium-106 plaque	brachiterapia con Iodine 125	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Acuità visiva (diminuzione dell'acuità visiva)

1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio*	nessuno	15/40 (37.5%)	21/36 (58.3%)	OR 0.43 (0.17 a 1.08)	21 meno per 100 (da 39 meno a 2 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	--	---------------------	------------

Preservazione della vista - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------------

Qualità della vita - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

Retinopatia da radiazioni

1 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio*	nessuno	20/40 (50.0%)	26/36 (72.2%)	OR 0.38 (0.15 a 1.00)	23 meno per 100 (da 44 meno a 0 meno)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	---	---------------------	---------

Maculopatia da radiazioni

2 ^{1,2,3}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio*	nessuno	22/121 (18.2%)	8/62 (12.9%)	OR 0.89 (0.20 a 3.95)	1 meno per 100 (da 10 meno a 24 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
--------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------	---------	----------------	--------------	---------------------------------	--	---------------------	------------

Otticopatia da radiazioni (Occlusione vascolare indotta da radiazione)

1 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio*	nessuno	0/40 (0.0%)	3/36 (8.3%)	OR 0.12 (0.01 a 2.37)	7 meno per 100 (da 8 meno a 9 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------	---------	-------------	-------------	---------------------------------	--	---------------------	------------

Glaucoma neovascolare

1 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio*	nessuno	0/40 (0.0%)	3/36 (8.3%)	OR 0.12 (0.01 a 2.37)	7 meno per 100 (da 8 meno a 9 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------	---------	-------------	-------------	---------------------------------	--	---------------------	---------

Distacco retinico sieroso intrattabile - non riportato

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la brachiterapia con Ruthenium-106 plaque	brachiterapia con Iodine 125	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Spiegazioni

- a. E' stata abbassata la fiducia delle prove di due livelli per imprecisione: meno di 100 eventi e intervalli di confidenza molto ampi
- b. E' stata abbassata la fiducia delle prove di un livello per imprecisione: meno di 100 eventi
- c. E' stata abbassata la fiducia delle prove di due livelli per eterogeneità: I²= 86%

References

1. Takiar, Vinita, Voong, K. Ranh, Gombos, Dan S., Mourtada, Firas, Rechner, Laura A., Lawyer, Ann A., Morrison, William H., Garden, Adam S., Beadle, Beth M.. A choice of radionuclide: Comparative outcomes and toxicity of ruthenium-106 and iodine-125 in the definitive treatment of uveal melanoma. *Practical Radiation Oncology*; 2015.
2. Takiar, Vinita, Gombos, Dan S., Mourtada, Firas, Rechner, Laura A., Lawyer, Ann A., Morrison, William H., Garden, Adam S., Beadle, Beth M.. Disease control and toxicity outcomes using ruthenium eye plaque brachytherapy in the treatment of uveal melanoma. *Practical Radiation Oncology*; 2014.
3. Tagliaferri L, Pagliara MM, Fionda B, Scupola A, Boldrini L, Caputo CG, et al. Uveal melanoma with thickness between 4 and 6 mm treated with two different radioisotopes (I125 or ru106): Single institution experience. *Turk Onkoloji Dergisi*; 2020.

Evidence to Decision Framework

DOMANDA

Dovrebbe la brachiterapia con placche di Rutenio 106 vs brachiterapia con Iodio 125 essere utilizzato per pazienti con melanoma uveale	
POPULATION:	pazienti con melanoma uveale (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 thickness <6mm, T3 thickness <6mm (Thickness <6mm, Diameter <18mm)
INTERVENTION:	la brachiterapia con placche di Rutenio 106
COMPARISON:	brachiterapia con Iodio 125
MAIN OUTCOMES:	Sopravvivenza; Malattia metastatica (ricidiva a distanza); Ricidiva locale; Preservazione dell'occhio (non è stata eseguita enucleazione); Acuità visiva (diminuzione dell'acuità visiva); Preservazione della vista; Qualità della vita; Retinopatia da radiazioni; Maculopatia da radiazioni; Otticopatia da radiazioni (Occlusione vascolare indotta da radiazione); Glaucoma neovascolare;

DISTACCO RETINICO SIEROSO INTRATTABILE SETTING: PERSPECTIVE: BACKGROUND: CONFLICT OF INTERESTS:	Distacco retinico sieroso intrattabile.
---	---

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>Il melanoma della corioide o uveale presenta una incidenza di circa 0.7 per 100.000 persone-anno tra i soggetti di sesso femminile e di 0.5 tra quelli di sesso maschile con più bassa incidenza tra i soggetti di razza nera ed ispanica; l'incidenza annuale non sembra in incremento negli ultimi anni. Generalmente il melanoma dell'uvea presenta un picco di incidenza tra i 55 e i 65 anni mentre è relativamente raro prima dei 20 anni e dopo i 75.</p> <p>Per la classificazione viene impiegata quella proposta dal Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) e quella proposta dall'AJCC (settima edizione) che prende in considerazione spessore, diametro maggiore del tumore associato ed eventuale estensione del tumore in altre sedi oculari. Tale classificazione suddivide il tumore primitivo in relazione allo spessore e alla larghezza della base d'impianto. (1)</p> <p>L'enucleazione era, storicamente, la cura standard per il melanoma uveale, tuttavia, studi randomizzati hanno dimostrato l'efficacia della brachiterapia con placche episclerali allo Iodio 125 (I 125) o Rutenio 106 (RU-106) per i tumori di piccole e medie dimensioni.</p> <p>Negli anni '70, le placche I 125 hanno mostrato di non avere differenza col cobalto-60 per la penetrazione in una profondità di 10 mm e solo un 5% meno di penetrazione per una profondità di 15mm.</p> <p>RU-106 ha un inferiore profondità di penetrazione rispetto all'I 25 ed è stato studiato per la terapia dei melanomi di 5 mm di spessore apicale negli Stati Uniti (2).</p>	
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial 	<p>In un primo momento è stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 29 novembre 2021 che ha identificato un totale di 94 records bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Siccome non è stato identificato nessun RCT è stata effettuata una ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 3 gennaio 2022 di revisioni sistematiche. Sono stati valutati in full text un totale di 20 revisioni sistematiche. Sono state controllati gli studi inclusi nelle revisioni sistematiche. Inoltre è stata fatta una ricerca della letteratura degli studi osservazionali pubblicati dal 2020 (data della ricerca della revisione sistematica più recente (3) fino al 2022. Sono stati valutati in full text 7 studi (Appendici: search strategy; flow diagram con la selezione degli studi; Referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione).</p> <p>Infine, sono stati inclusi 2 studi osservazionali retrospettivi, riportati in 3 pubblicazioni (4, 2, 5).</p> <p>Complessivamente gli studi hanno arruolato un totale di 183 pazienti, di cui il 66% sottoposti a RU-106 e 34% sottoposti a I-125. L'età media dei partecipanti va da 59 a 67 anni. Gli studi inclusi riportano i dati a diversi intervalli di follow-up che variano da 35 a 132 mesi (Appendici: caratteristiche degli studi inclusi).</p> <p>Gli esiti desiderabili identificati negli studi sono stati:</p>																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con brachiterapia con Iodine 125</th> <th>Rischio con la brachiterapia con Ruthenium-106 plaque</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Sopravvivenza</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">OR 4.11 (1.02 a 16.63)</td> <td rowspan="2">76 (1 studio osservazionale)^{1,2}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>75 per 100</td> <td>92 per 100 (75 a 98)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Malattia metastatica (ricidiva a distanza)</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">OR 0.14 (0.03 a 0.66)</td> <td rowspan="2">107 (1 studio osservazionale)^{1,2}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa^b</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>27 per 100</td> <td>5 per 100 (1 a 20)</td> </tr> <tr> <td>Recidiva</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td>OR</td> <td>76</td> <td>⊕○○○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con brachiterapia con Iodine 125	Rischio con la brachiterapia con Ruthenium-106 plaque	Sopravvivenza	Popolazione in studio		OR 4.11 (1.02 a 16.63)	76 (1 studio osservazionale) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^a		75 per 100	92 per 100 (75 a 98)	Malattia metastatica (ricidiva a distanza)	Popolazione in studio		OR 0.14 (0.03 a 0.66)	107 (1 studio osservazionale) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^b		27 per 100	5 per 100 (1 a 20)	Recidiva	Popolazione in studio		OR	76	⊕○○○	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)			Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																									
	Rischio con brachiterapia con Iodine 125	Rischio con la brachiterapia con Ruthenium-106 plaque																																		
Sopravvivenza	Popolazione in studio		OR 4.11 (1.02 a 16.63)	76 (1 studio osservazionale) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^a																															
	75 per 100	92 per 100 (75 a 98)																																		
Malattia metastatica (ricidiva a distanza)	Popolazione in studio		OR 0.14 (0.03 a 0.66)	107 (1 studio osservazionale) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^b																															
	27 per 100	5 per 100 (1 a 20)																																		
Recidiva	Popolazione in studio		OR	76	⊕○○○																															

locale	14 per 100	3 per 100 (0 a 19)	0.16 (0.02 a 1.43)	(1 studio osservazionale) ^{1,2}	Molto bassa ^a	
Preservazione dell'occhio (non è stata eseguita enucleazione)	Popolazione in studio		OR 14.14 (0.75 a 265.46)	76 (1 studio osservazionale) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}	
	86 per 100	99 per 100 (82 a 100)				
Acuità visiva (diminuzione dell'acuità visiva)	Popolazione in studio		OR 0.43 (0.17 a 1.08)	76 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^b	
	58 per 100	38 per 100 (19 a 60)				
Preservazione della vista - non riportato	-	-	-	-	-	
Qualità della vita - non riportato	-	-	-	-	-	

1. Takiar, Vinita, Voong, K. Ranh, Gombos, Dan S., Mourtada, Firas, Rechner, Laura A., Lawyer, Ann A., Morrison, William H., Garden, Adam S., Beadle, Beth M.. A choice of radionuclide: Comparative outcomes and toxicity of ruthenium-106 and iodine-125 in the definitive treatment of uveal melanoma. Practical Radiation Oncology; 2015.

2. Takiar, Vinita, Gombos, Dan S., Mourtada, Firas, Rechner, Laura A., Lawyer, Ann A., Morrison, William H., Garden, Adam S., Beadle, Beth M.. Disease control and toxicity outcomes using ruthenium eye plaque brachytherapy in the treatment of uveal melanoma. Practical Radiation Oncology; 2014.

a. E' stata abbassata la fiducia delle prove di due livelli per imprecisione: meno di 100 eventi e intervalli di confidenza molto ampi

b. E' stata abbassata la fiducia delle prove di un livello per imprecisione: meno di 100 eventi

c. E' stata abbassata la fiducia delle prove di due livelli per eterogeneità: I2= 86%

Undesirable Effects																																
How substantial are the undesirable anticipated effects?																																
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>In un primo momento è stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 29 novembre 2021 che ha identificato un totale di 94 records bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Siccome non è stato identificato nessun RCT è stata effettuata una ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 3 gennaio 2022 di revisioni sistematiche. Sono stati valutati in full text un totale di 20 revisioni sistematiche. Sono state controllati gli studi inclusi nelle revisioni sistematiche. Inoltre, è stata fatta una ricerca della letteratura degli studi osservazionali pubblicati dal 2020 (data della ricerca della revisione sistematica più recente (3) fino al 2022. Sono stati valutati in full text 7 studi (Appendici: search strategy; flow diagram con la selezione degli studi; Referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione).</p> <p>Infine, sono stati inclusi 2 studi osservazionali retrospettivi, riportati in 3 pubblicazioni (4, 2, 5). Complessivamente gli studi hanno arruolato un totale di 183 pazienti, di cui il 66% sottoposti a RU-106 e 34% sottoposti a I-125. L'età media dei partecipanti va da 59 a 67 anni. Gli studi inclusi riportano i dati a diversi intervalli di follow-up che variano da 35 a 132 mesi (Appendici: caratteristiche degli studi inclusi).</p> <p>Gli esiti indesiderabili identificati negli studi sono stati:</p>																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con brachiterapia con Iodine 125</th> <th>Rischio con la brachiterapia con Ruthenium-106 plaque</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Retinopatia da radiazioni</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">OR 0.38 (0.15 a 1.00)</td> <td rowspan="2">76 (1 studio osservazionale)^{1,2}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>72 per 100</td> <td>50 per 100 (28 a 72)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Maculopatia da radiazioni</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">OR 0.89 (0.20 a 3.95)</td> <td rowspan="2">183 (2 studi osservazionali)^{1,2,3}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa^b</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>13 per 100</td> <td>12 per 100 (3 a 37)</td> </tr> </tbody> </table>				Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con brachiterapia con Iodine 125	Rischio con la brachiterapia con Ruthenium-106 plaque	Retinopatia da radiazioni	Popolazione in studio		OR 0.38 (0.15 a 1.00)	76 (1 studio osservazionale) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^a		72 per 100	50 per 100 (28 a 72)	Maculopatia da radiazioni	Popolazione in studio		OR 0.89 (0.20 a 3.95)	183 (2 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^b		13 per 100	12 per 100 (3 a 37)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)		Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																									
	Rischio con brachiterapia con Iodine 125	Rischio con la brachiterapia con Ruthenium-106 plaque																														
Retinopatia da radiazioni	Popolazione in studio		OR 0.38 (0.15 a 1.00)	76 (1 studio osservazionale) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^a																											
	72 per 100	50 per 100 (28 a 72)																														
Maculopatia da radiazioni	Popolazione in studio		OR 0.89 (0.20 a 3.95)	183 (2 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^b																											
	13 per 100	12 per 100 (3 a 37)																														

Q2

Otticopatia da radiazioni (Occlusione vascolare indotta da radiazione)	Popolazione in studio		OR 0.12 (0.01 a 2.37)	76 (1 studio osservazionale) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^b	
	8 per 100	1 per 100 (0 a 18)				
Glaucoma neovascolare	Popolazione in studio		OR 0.12 (0.01 a 2.37)	76 (1 studio osservazionale) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^b	
	8 per 100	1 per 100 (0 a 18)				
Distacco retinico sieroso intrattabile - non riportato	-	-	-	-	-	

1. Takiar, Vinita, Voong, K. Ranh, Gombos, Dan S., Mourtada, Firas, Rechner, Laura A., Lawyer, Ann A., Morrison, William H., Garden, Adam S., Beadle, Beth M.. A choice of radionuclide: Comparative outcomes and toxicity of ruthenium-106 and iodine-125 in the definitive treatment of uveal melanoma. Practical Radiation Oncology; 2015.

2. Takiar, Vinita, Gombos, Dan S., Mourtada, Firas, Rechner, Laura A., Lawyer, Ann A., Morrison, William H., Garden, Adam S., Beadle, Beth M.. Disease control and toxicity outcomes using ruthenium eye plaque brachytherapy in the treatment of uveal melanoma. Practical Radiation Oncology; 2014.

3. Tagliaferri L, Pagliara MM, Fionda B, Scupola A, Boldrini L, Caputo CG, et al. Uveal melanoma with thickness between 4 and 6 mm treated with two different radioisotopes (I125 or ru106): Single institution experience. Turk Onkoloji Dergisi; 2020.

a. E' stata abbassata la fiducia delle prove di un livello per imprecisione: meno di 100 eventi

b. E' stata abbassata la fiducia delle prove di due livelli per imprecisione: meno di 100 eventi e intervalli di confidenza molto ampi

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE												
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa della tipologia di studi considerati (studi osservazionali retrospettivi senza ulteriori limitazioni sul disegno dello studio), e per imprecisione.</p>													
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>														
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE												
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a dicembre 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 225 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 6 studi ((6) (7), (8), (9) (10), (11)). Abbiamo inoltre cercato informazioni sui valori e le preferenze negli studi inclusi per la valutazione di efficacia.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p> <p>Tabella rilevanza degli outcomes:</p> <table border="1" data-bbox="685 930 1435 1281"> <thead> <tr> <th>Esiti</th> <th>Importanza</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sopravvivenza</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^a</td> </tr> <tr> <td>Malattia metastatica (ricidiva a distanza)</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^b</td> </tr> <tr> <td>Recidiva locale</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^a</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Importanza	Certeza delle prove (GRADE)	Sopravvivenza	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a	Malattia metastatica (ricidiva a distanza)	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^b	Recidiva locale	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a	<p>Il panel ritiene che gli esiti valutati come critici e importante coincidano con quanto richiesto dai pazienti.</p> <p>Per quanto riguarda le richieste dei pazienti sulla sfera personale (per esempio praticare uno sport specifico) non sono così importante da causare preoccupazioni.</p>
Esiti	Importanza	Certeza delle prove (GRADE)												
Sopravvivenza	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a												
Malattia metastatica (ricidiva a distanza)	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^b												
Recidiva locale	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a												

	Preservazione dell'occhio (non è stata eseguita enucleazione)	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}	
	Acuità visiva (diminuzione dell'acuità visiva)	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^b	
	Preservazione della vista - non riportato	IMPORTANTE	-	
	Qualità della vita - non riportato	CRITICO	-	
	Retinopatia da radiazioni	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^b	
	Maculopatia da radiazioni	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a	
	Otticopatia da radiazioni (Occlusione vascolare indotta da radiazione)	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a	
	Glaucoma neovascolare	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a	
	Distacco retinico sieroso intrattabile - non riportato	IMPORTANTE	-	
<p>a. E' stata abbassata la fiducia delle prove di due livelli per imprecisione: meno di 100 eventi e intervalli di confidenza molto ampi</p> <p>b. E' stata abbassata la fiducia delle prove di un livello per imprecisione: meno di 100 eventi</p> <p>c. E' stata abbassata la fiducia delle prove di due livelli per eterogeneità: I2= 86%</p>				
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>				
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA		CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a dicembre 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 225 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>Il panel ritiene che non ci sia impatto in quanto il trattamento è abbastanza diffuso su tutto il territorio italiano.</p>
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a dicembre 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 225 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 6 studi ((6) (7), (8), (9), (10), (11)). Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'accettabilità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>Il panel ritiene che l'intervento sia accettabile in quanto l'intervento viene effettuato in sedazione senza disagi particolari per i pazienti. Anche da parte degli altri stakeholders l'intervento è accettato.</p>
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla</p>	<p>Il panel ritiene che l'intervento sia fattibile in quanto, anche se</p>

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>data della creazione delle rispettive banche dati fino a dicembre 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 225 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 6 studi ((6), (7), (8), (9), (10), (11)). Abbiamo inoltre cercato informazioni sulla fattibilità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>necessita expertise specifiche, questi sono presenti nei centri oncologici di terzo livello.</p>
---	---	---

SUMMARY OF JUDGEMENTS

GIUDIZI							
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

<p>Strong recommendation against the intervention</p> <p style="text-align: center;"><input type="radio"/></p>	<p>Conditional recommendation against the intervention</p> <p style="text-align: center;"><input type="radio"/></p>	<p>Conditional recommendation for either the intervention or the comparison</p> <p style="text-align: center;"><input type="radio"/></p>	<p>Conditional recommendation for the intervention</p> <p style="text-align: center;"><input checked="" type="radio"/></p>	<p>Strong recommendation for the intervention</p> <p style="text-align: center;"><input type="radio"/></p>
--	---	--	---	--

CONCLUSIONI

Recommendation

La brachiterapia con placche di Rutenio-106 (RU-106) può essere presa in considerazione come prima opzione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 thickness <6mm, T3 thickness <6mm (Thickness <6mm, Diameter <18mm) rispetto alla brachiterapia con Iodine 125 (raccomandazione "condizionata a favore"; con una certezza delle prove molto bassa).

Justification

La raccomandazione è giustificata in quanto la certezza delle prove è risultata molto bassa.

Subgroup considerations

Questa raccomandazione non si adatta ai pazienti con melanoma circumpapillari ed epipapillari (è prevista una raccomandazione per questa popolazione in un altro quesito).

Implementation considerations

Utilizzo di placche adeguate di varie dimensioni, tra le quali una placca con incisura per il nervo ottico da utilizzare nei melanomi juxtapapillari.

Monitoring and evaluation

Il panel ritiene utile un registro di patologia nazionale dei casi per ottenere dati di qualità e verificare che i centri di riferimento acquistino placche di RU106.

Research priorities

E' auspicabile promuovere ulteriori studi prospettici che implementino le evidenze scientifiche al momento ancora molto scarse in questo settore.

REFERENCES SUMMARY

1. (AIOM)., Associazione Italiana di Oncologia Medica. (2021). Melanoma. Disponibile a: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-melanoma/>; 2021.
2. Takiar, Vinita, Gombos, Dan S., Mourtada, Firas, Rechner, Laura A., Lawyer, Ann A., Morrison, William H., Garden, Adam S., Beadle, Beth M.. Disease control and toxicity outcomes using ruthenium eye plaque brachytherapy in the treatment of uveal melanoma. *Practical Radiation Oncology*; 2014.
3. Buonanno, Francesca, Conson, Manuel, de Almeida Ribeiro, Cintia, Oliviero, Caterina, Itta, Francesca, Liuzzi, Raffaele, Pacelli, Roberto, Cella, Laura, Clemente, Stefania. Local tumor control and treatment related toxicity after plaque brachytherapy for uveal melanoma: A systematic review and a data pooled analysis. *Radiotherapy and Oncology*; 2022.
4. Takiar, Vinita, Voong, K. Ranh, Gombos, Dan S., Mourtada, Firas, Rechner, Laura A., Lawyer, Ann A., Morrison, William H., Garden, Adam S., Beadle, Beth M.. A choice of radionuclide: Comparative outcomes and toxicity of ruthenium-106 and iodine-125 in the definitive treatment of uveal melanoma. *Practical Radiation Oncology*; 2015.
5. Tagliaferri L, Pagliara MM, Fionda B, Scupola A, Boldrini L, Caputo CG, et al. Uveal melanoma with thickness between 4 and 6 mm treated with two different radioisotopes (1125 or ru106): Single institution experience. *Turk Onkoloji Dergisi*; 2020.
6. Brewington, Beatrice Y., Shao, Yusra F., Davidorf, Fredrick H., Cebulla, Colleen M.. Brachytherapy for patients with uveal melanoma: Historical perspectives and future treatment directions. *Clinical Ophthalmology*; 2018.
7. Krohn, Jørgen, Chen, Yi Chun, Stabo-Eeg, Nils Ole, Hamre, Børge. Cherenkov luminescence imaging for assessment of radioactive plaque position in brachytherapy of uveal melanoma: An in vivo feasibility study. *Translational Vision Science and Technology*; 2020.
8. Rouberol, F., Roy, P., Kodjikian, L., Gérard, J. P., Jean-Louis, B., Grange, J. D.. Survival, anatomic, and functional long-term results in choroidal and ciliary body melanoma after ruthenium brachytherapy (15 years' experience with beta-rays). *American Journal of Ophthalmology*; 2004.
9. Sayan, Mutlay, Mamidanna, Swati, Oncel, Damla, Jan, Imraan, Vergalaso, Irina, Weiner, Joseph, Ohri, Nisha, Acikalin, Banu, Chundury, Anupama. Clinical management of uveal melanoma: A comprehensive review with a treatment algorithm. *Radiation Oncology Journal*; 2020.
10. Yonekawa, Yoshihiro, Kim, Ivana K.. Epidemiology and Management of Uveal Melanoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*; 2012.
11. Melia, Michele. Development and validation of disease-specific measures for choroidal melanoma: COMS-QOLS report no. 2. *Archives of Ophthalmology*; 2003.

Caratteristiche degli studi esclusi

Referenza	Motivo di esclusione
Revisioni sistematiche	
Buonanno F, Conson M, de Almeida Ribeiro C, Oliviero C, Itta F, Liuzzi R, Pacelli R, Cella L, Clemente S. (2022). Local tumor control and treatment related toxicity after plaque brachytherapy for uveal melanoma: A systematic review and a data pooled analysis. <i>Radiotherapy and Oncology</i> , 166, 15–25.	Prende in considerazione più interventi
Echegaray JJ, Bechrakis NE, Singh N, Bellerive C, Singh AD. (2017). Iodine-125 Brachytherapy for Uveal Melanoma: A Systematic Review of Radiation Dose. <i>Ocular Oncology and Pathology</i> , 3(3), 193–198.	No confronto d'interesse
Karimi S, Arabi A, Shahraki T. (2021). Plaque brachytherapy in iris and iridociliary melanoma: A systematic review of efficacy and complications. <i>Journal of Contemporary Brachytherapy</i> , 13(1), 46–50.	Prende in considerazione più interventi
Karimi S, Arabi A, Siavashpour Z, Shahraki T, Ansari I. (2021). Efficacy and complications of ruthenium-106 brachytherapy for uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Contemporary Brachytherapy</i> , 13(3), 358–364.	No confronto d'interesse
Tagliaferri L, Pagliara MM, Fionda B, Scupola A, Azario L, Sammarco MG, Autorino R, Lancellotta V, Cammelli S, Caputo CG, Martinez-Monge R, Kovács G, Gambacorta MA, Valentini V, Blasi MA. (2019). Personalized re-treatment strategy for uveal melanoma local recurrences after interventional radiotherapy (brachytherapy): Single institution experience and systematic literature review. <i>Journal of Contemporary</i>	No popolazione d'interesse

Brachytherapy, 11(1), 54–60.	
Wei S, Li C, Li M, Xiong Y, Jiang Y, Sun H, Qiu B, Lin CJ, Wang J. (2021). Radioactive Iodine-125 in Tumor Therapy: Advances and Future Directions. <i>Frontiers in Oncology</i> , 11(September), 1–24.	No disegno di studio
Studi identificati nelle revisioni sistematiche	
Aziz HA, Al Zahrani YA, Bena J, Lorek B, Wilkinson A, Suh J, Singh AD. (2016). Episcleral brachytherapy of uveal melanoma: role of intraoperative echographic confirmation. <i>Br J Ophthalmol</i> . 101:747–751.	Dati non riportati per gruppo d'intervento
Bellerive C, Aziz HA, Bena J, Wilkinson A, Suh JH, Plesec T, Singh AD. (2017). Local Failure After Episcleral Brachytherapy for Posterior Uveal Melanoma: Patterns, Risk Factors, and Management. <i>Ophthalmol</i> 2017;177:9–16.	No popolazione d'interesse
Bianciotto C, Shields CL, Pirondini C, Mashayekhi A, Furuta M, Shields JA. (2010). Proliferative Radiation Retinopathy after Plaque Radiotherapy for Uveal Melanoma. <i>Ophthalmology</i> , 117(5), 1005–1012.	Dati non riportati per gruppo d'intervento
Blasi MA, Laguardia M, Tagliaferri L, Scupola A, Villano A, Caputo CG, Pagliara MM. (2016). Brachytherapy alone or with neoadjuvant photodynamic therapy for amelanotic choroidal melanoma: Functional Outcomes and Local Tumor Control. <i>Retina</i> , 36(11), 2205–2212.	No intervento d'interesse
Caminal JM, Flores-Moreno I, Arias L, Gutiérrez C, Piulats JM, Català J, Rubio MJ, Cobos E, García P, Pera J, Giralt J, Arruga J. (2015). Intravitreal dexamethasone implant for radiation maculopathy secondary to plaque brachytherapy in choroidal melanoma. <i>Retina</i> , 35(9), 1890–1897.	No intervento d'interesse
Fili M, Trocme E, Bergman L, Ong See TR 4, André H, Bartuma K, Girmita L, All-Eriksson C, Seregard S, Stålhammar G. (2020) Ruthenium-106 versus iodine-125 plaque brachytherapy of 571 choroidal melanomas with a thickness of ≥ 5.5 mm. <i>Br J Ophthalmol</i> . 104(1):26-32.	No popolazione d'interesse
Ghassemi, F., Sheibani, S., Arjmand, M., Poorbaygi, H., Kouhestani, E., Sabour, S., Samiei, F., Beiki-Ardakani, A., Jabarvand, M., & Tari, A. S. (2020). Comparison of iodide-125 and ruthenium-106 brachytherapy in the treatment of choroidal melanomas. <i>Clinical Ophthalmology</i> , 14, 339–346.	No popolazione d'interesse
Gaspar de Souza Neves, D. F., Ferragut, M. A., Ferreira, D. V., Marconi, D. G., Assis Pellizzon, A. Ô. C., Conte Maia, M. A., Fernandes Costela Freitas, M. A., Motono Chojniak, M. M., & Guedes de Castro, D. (2014). Reirradiation of the eye with plaque brachytherapy: A single institution experience report of eight consecutive patients submitted to retreatment after local relapse of malignant disease of the eye. <i>Brachytherapy</i> , 13(3), 281–284.	No popolazione d'interesse
Khan, N., Khan, M. K., Bena, J., Macklis, R., & Singh, A. D. (2012). Plaque brachytherapy for uveal melanoma: A vision prognostication model. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> , 84(3), e285–e290.	No popolazione d'interesse
Sagoo MS, Shields CL, Mashayekhi A, Freire J, Emrich J, Reiff J, Komarnicky L, Shields JA. (2011). Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: Tumor control in 650 consecutive cases. <i>Ophthalmology</i> , 118(2), 402–407.	Dati non riportati per gruppo d'intervento
Sagoo MS, Shields CL, Emrich J, Mashayekhi M, Komarnicky L, Shields JS. (2014). Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: treatment complications and visual outcomes in 650 consecutive case. <i>JAMA Ophthalmol</i> . 132(6):697-702.	Dati non riportati per gruppo d'intervento
Shields CL, Sioufi K, Srinivasan A, Di Nicola M, Masoomian B, Barna LE, Bekerman VP, Say E, Mashayekhi A, Emrich J, Komarnicky L, Shields J. (2018). Visual Outcome and Millimeter Incremental	Dati non riportati per gruppo d'intervento

Risk of Metastasis in 1780 Patients With Small Choroidal Melanoma Managed by Plaque Radiotherapy. JAMA Ophthalmol. 136(12):1325-1333	
Stålhammar G, See TR, Fili M, Seregard S. (2019). No gender differences in long-term survival after brachytherapy of 1,541 patients with uveal melanoma. Ocul Oncol Pathol. 5:432–439.	Dati non riportati per gruppo d'intervento
Wilkinson DA, Kolar M, Fleming PA, Singh AD. (2008). Dosimetric comparison of 106Ru and 125I plaques for treatment of shallow (#5 mm) choroidal melanoma lesions. The British Journal of Radiology, 81 (2008), 784–789.	No confronto d'interesse
Studi identificati nella ricerca (da 2020 a 2022) di studi osservazionali	
Echegaray, J. J., Al-Zahrani, Y. A., & Singh, A. (2020). Episcleral brachytherapy for retinoblastoma. British Journal of Ophthalmology, 104(2), 208–213.	No popolazione d'interesse
Fili, M., Trocme, E., Bergman, L., See, T. R. O., André, H., Bartuma, K., Girnita, L., All-Eriksson, C., Seregard, S., & Stålhammar, G. (2020). Ruthenium-106 versus iodine-125 plaque brachytherapy of 571 choroidal melanomas with a thickness of ≥ 5.5 mm. British Journal of Ophthalmology, 104(1), 26–32.	No confronto d'interesse
Fili, M., Astrahan, M., & Stålhammar, G. (2021). Long-term outcomes after enucleation or plaque brachytherapy of choroidal melanomas touching the optic disc. Brachytherapy, 20(6), 1245–1256.	No popolazione d'interesse
Finger, P. T. (2020). Plaque brachytherapy for choroidal melanoma: strategies and techniques to reduce risk and maximize outcomes. Expert Review of Ophthalmology, 15(4), 201–210.	No disegno di studio
Gündüz, A. K., & Mirzayev, I. (2022). Secondary endoresection for previously treated choroidal melanomas with a non-responsive course and persistent exudative retinal detachment. International Journal of Ophthalmology, 15(2), 276–283.	No popolazione d'interesse
Markiewicz A, Gerba-Górecka K, Jakubowska B, et al. (2021) Brachytherapy or enucleation in ring melanoma patients: which is better? Preliminary results of the authors' own experiences. J Contemp Brachytherapy. 13(4):433-440.	No confronto d'interesse

Caratteristiche degli studi inclusi

Autore (anno)	Disegno di studio	Popolazione (N)	Thickness/ Diameter	Età	Follow UP	Overall survival	Recidiva a distanza (malattia metastatica)	Recidiva locale	Preservazione dell'occhio	Acuità visiva	Retinopatia da radiazioni	Maculopatia da radiazioni	Otticopatia da radiazioni	Glaucoma neovascolare
Tagliaferri 2020	Studio retrospettivo (serie di casi)	N = 107 pz con melanoma uveale RU-106: 81 pz I 125: 26 pz	RU-106: Mediana=4.8 mm/12.0 mm I 125: Mediana=5.8 mm/12.1 mm	RU-106: 62 anni I 125: 67 anni	35 mesi	NA	7 pz ^a	9 pz ^a	NA	NA	NA	RU-106: 21 pz (25.9%) I 125: 5 pz (19.2%)	NA	NA
Takiar 2014 & 2015	Studio retrospettivo (serie di casi)	N = 76 pz con melanoma uveale RU-106: 40pz I 125: 36pz	RU-106: Mediana=3.05 (1.27-4.94) mm/9.6 (3.1-13.0) mm I125: Mediana=3.65 (1.94-4.98) mm/12 (4.85-18)	Ru-106: 59 anni (37-82 anni) I125: 62 anni (anni 37-95)	RU-106: 67 mesi (range, 6-101 mesi) I125: 61 mesi (range 0-132 mesi)	RU-106=37 pz I125=27pz	RU-106: 2 pz I125: 18 pz ^b	RU-106: 1 pz I125: 5 pz	RU-106: 40 pz I125: 31 pz	Diminuzione dell'acuità visiva RU-106: 15 pz (38%) I125: 21 pz (60%)	RU-106: (n = 40) 20 (50%) I125: 26 (74%)	RU-106: 1 (2,5%) I125: 3 (9%)	Occlusione vascolare indotta da radiazione: RU-106: 0 I125: 3 (9%)	RU-106: 0 I125: 3 (9%)

^aDati non riportati per gruppo d'intervento; ^bDato riportato di n=67 pazienti, di cui 36 pazienti ≤5 mm

Pz: pazienti; NA: non applicabile

Q2

Quesito 2: Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la terapia protonica rispetto alla brachiterapia con Iodine 125?

Profilo di evidenza

Autore/i: MGL; AF

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	terapia protonica	brachiterapia con Iodio 125	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall survival (tasso pazienti sopravvissuti)												
2 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	780/1018 (76.6%)	327/410 (79.8%)	OR 0.82 (0.62 a 1.08)	3 meno per 100 (da 9 meno a 1 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Recidiva a distanza (malattia metastatica)												
3 ^{1,2,3}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	236/1285 (18.4%)	64/600 (10.7%)	OR 1.74 (1.29 a 2.35)	7 più per 100 (da 3 più a 11 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Recidiva locale												
2 ^{1,3}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio*	nessuno	51/1193 (4.3%)	21/536 (3.9%)	OR 1.13 (0.67 a 1.90)	0 meno per 100 (da 1 meno a 3 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Preservazione dell'occhio (non è stata eseguita una enucleazione)												
3 ^{1,2,3}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	1181/1285 (91.9%)	572/600 (95.3%)	OR 0.52 (0.33 a 0.80)	4 meno per 100 (da 8 meno a 1 meno)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Acuità visiva												
3 ^{1,2,3}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	Bolling 2022 (Acuità visiva 20/200 o peggiore) (N = 156)T. protonica: 36 (45.6%)I 125: 16 (30.8%) Desjardins 2003 (N = 1272)T. protonica (Acuità visiva media iniziale 4/10): 28 (3.9%)I 125 (Acuità visiva media iniziale 6/10): 24 (8.6 %) Wilson 1999 (N = 457)T. protonica: 40% dei pz aveva un'acuità visiva iniziale di 6/12 o migliore. 15% dei pz ha mantenuto un'acuità visiva 6/12 o migliore.I 125: > 50% dei pz aveva un'acuità visiva iniziale di 6/12 o migliore. 39% dei pz ha mantenuto un'acuità visiva di 6/12 o migliore			⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE	

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	terapia protonica	brachiterapia con Iodio 125	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Glaucoma neovascolare												
2 ³	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio*	nessuno	31/359 (8.6%)	11/254 (4.3%)	OR 2.13 (1.04 a 4.37)	4 più per 100 (da 0 meno a 12 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Distacco retinico												
1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	262/926 (28.3%)	30/346 (8.7%)	OR 4.16 (2.78 a 6.21)	20 più per 100 (da 12 più a 28 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Maculopatia da radiazioni												
1 ²	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	Serio*	nessuno	23/92 (25.0%)	34/64 (53.1%)	OR 0.29 (0.15 a 0.58)	28 meno per 100 (da 39 meno a 13 meno)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Otticopatia da radiazioni												
1 ²	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio*	nessuno	10/92 (10.9%)	11/64 (17.2%)	OR 0.59 (0.23 a 1.48)	6 meno per 100 (da 13 meno a 6 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Preservazione della vista - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Qualità della vita - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Retinopatia da radiazioni - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Spiegazioni

- a. Abbassiamo di due livelli la fiducia delle prove per imprecisione: il numero degli eventi è inferiore a 100 e gli intervalli di confidenza vanno dagli effetti desiderabili agli effetti indesiderabili.
- b. Abbassiamo di due livelli la fiducia delle prove per imprecisione: gli intervalli di confidenza sono molto ampi e il numero degli eventi è inferiore a 100.

References

- 1.Desjardins, L., Lumbroso, L., Levy, C., Mazal, A., Delacroix, S., Rosenwald, J. C., Dendale, R., Plancher, C., Asselain, B., [Treatment of uveal melanoma with iodine 125 plaques or proton beam therapy: indications and comparison of local recurrence rates]. J Fr Ophtalmol; Mar 2003.
- 2.Bolling, J. P., Dagan, R., Rutenberg, M., Mamalui-Hunter, M., Buskirk, S. J., Heckman, M. G., Hochwald, A. P., Slopsma, R.. Treatment of Uveal Melanoma With Radioactive Iodine 125 Implant Compared With Proton Beam Radiotherapy. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes; Feb 2022.
- 3.Wilson, M. W., Hungerford, J. L.. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. Ophthalmology; Aug 1999.

Evidence to Decision Framework

DOMANDA

Dovrebbe terapia protonica vs brachiterapia con Iodio 125 essere utilizzato per pazienti con melanoma uveale (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 all, T3 thickness <12mm (Thickness <12mm, Largest basal diameter <18mm)	
POPULATION:	pazienti con melanoma uveale (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 all, T3 thickness <12mm (Thickness <12mm, Largest basal diameter <18mm)
INTERVENTION:	terapia protonica
COMPARISON:	brachiterapia con Iodio 125
MAIN OUTCOMES:	Overall survival (tasso pazienti sopravvissuti); Recidiva a distanza (malattia metastatica); Recidiva locale; Preservazione dell'occhio (non è stata eseguita una enucleazione); Acuità visiva; Glaucoma neovascolare; Distacco retinico; Maculopatia da radiazioni; Otticopatia da radiazioni; Preservazione della vista ; Qualità della vita; Retinopatia da radiazioni ;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Il melanoma della corioide o uveale presenta una incidenza di circa 0.7 per 100.000 persone-anno tra i soggetti di sesso femminile e di 0.5 tra quelli di sesso maschile con più bassa incidenza tra i soggetti di razza nera ed ispanica; l'incidenza annuale non sembra in incremento negli ultimi anni. Generalmente il melanoma dell'uvea presenta un picco di incidenza tra i 55 e i 65 anni mentre è relativamente raro prima dei 20 anni e dopo i 75. Per la classificazione viene impiegata quella proposta dal Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) e quella proposta dall'AJCC (settima edizione) che prende in considerazione spessore, diametro maggiore del tumore associato ed eventuale estensione del tumore in altre sedi oculari. Tale classificazione suddivide il tumore primitivo in relazione allo spessore e alla larghezza della base d'impianto. (1)</p> <p>L'enucleazione era, storicamente, la cura standard per il melanoma uveale, mentre attualmente il trattamento più comune per il melanoma uveale è la brachiterapia con un impianto di iodio 125, palladio 103 o rutenio 106. Sebbene uno studio clinico randomizzato multicentrico su melanomi di medie dimensioni non abbia trovato alcuna differenza nella sopravvivenza per i pazienti trattati con un impianto di iodio 125 radioattivo rispetto all'enucleazione, un ampio studio multicentrico, non randomizzato, aggiustato per le dimensioni ha trovato una migliore sopravvivenza con un impianto di iodio 125 radioattivo rispetto all'enucleazione per il melanoma uveale.</p> <p>Anche se la brachiterapia con Iodio 125 è il trattamento più comune per il melanoma uveale primario, la terapia protonica sta diventando sempre più comune (2).</p>	
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 9 febbraio 2022 che ha identificato un totale di 1190 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 28 documenti. La selezione degli studi è dettagliata nella figura 1 (Appendice: Flow diagram). Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'appendice.</p> <p>Infine, sono stati inclusi 3 studi osservazionali retrospettivi (3, 4, 2). Complessivamente gli studi hanno arruolato un totale di 1885 pazienti con melanoma uveale, di cui il 68% sottoposti a terapia protonica e 32% sottoposti a I-125. L'età media dei partecipanti va da 54.8 anni a 67 anni. Gli studi inclusi riportano i dati a diversi intervalli di follow-up con una mediana che varia da 2.7 anni a 5 anni.</p>	

Il diametro dei tumori dei pazienti sottoposti a terapia protonica ha una mediana che va da 11.7 a 13.5 mm, e uno spessore che ha una mediana che varia da 5 a 6.6 mm. Mentre per il gruppo dei pazienti sottoposti a iodio 125 la mediana del diametro va da 10.2 a 11.1 mm e uno spessore con una mediana che va da 3.8 a 5.9 mm (Appendice: caratteristiche degli studi inclusi).

Gli esiti desiderabili identificati negli studi sono stati:

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con brachiterapia con iodio 125	Rischio con terapia protonica				
Overall survival (tasso pazienti sopravvissuti)	Popolazione in studio		OR 0.82 (0.62 a 1.08)	1428 (2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa	
	80 per 100	76 per 100 (71 a 81)				
Recidiva a distanza (malattia metastatica)	Popolazione in studio		OR 1.74 (1.29 a 2.35)	1885 (3 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ Bassa	
	11 per 100	17 per 100 (13 a 22)				
Recidiva locale	Popolazione in studio		OR 1.13 (0.67 a 1.90)	1729 (2 studi osservazionali) ^{1,3}	⊕○○○ Molto bassa ³	
	4 per 100	4 per 100 (3 a 7)				

Preservazione dell'occhio (non è stata eseguita una enucleazione)	Popolazione in studio		OR 0.52 (0.33 a 0.80)	1885 (3 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ Bassa	
	95 per 100	91 per 100 (87 a 94)				
Preservazione della vista - non riportato	-	-	-	-	-	
Qualità della vita - non riportato	-	-	-	-	-	

1. Desjardins, L., Lumbroso, L., Levy, C., Mazal, A., Delacroix, S., Rosenwald, J. C., Dendale, R., Plancher, C., Asselain, B.. [Treatment of uveal melanoma with iodine 125 plaques or proton beam therapy: indications and comparison of local recurrence rates]. J Fr Ophtalmol; Mar 2003.

2. Bolling, J. P., Dagan, R., Rutenberg, M., Mamalui-Hunter, M., Buskirk, S. J., Heckman, M. G., Hochwald, A. P., Slopsema, R.. Treatment of Uveal Melanoma With Radioactive Iodine 125 Implant Compared With Proton Beam Radiotherapy. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes; Feb 2022.

3. Wilson, M. W., Hungerford, J. L.. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. Ophthalmology; Aug 1999.

a. Abbassiamo di due livelli la fiducia delle prove per imprecisione: il numero degli eventi è inferiore a 100 e gli intervalli di confidenza vanno dagli effetti desiderabili agli effetti indesiderabili.

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?																					
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>(P=.09)</p> <p>È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 9 febbraio 2022 che ha identificato un totale di 1190 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 28 documenti. La selezione degli studi è dettagliata nella figura 1 (Appendice: Flow diagram). Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'appendice.</p> <p>Infine, sono stati inclusi 3 studi osservazionali retrospettivi (3, 4, 2). Complessivamente gli studi hanno arruolato un totale di 1885 pazienti con melanoma uveale, di cui il 68% sottoposti a terapia protonica e 32% sottoposti a I-125. L'età media dei partecipanti va da 54.8 anni a 67 anni. Gli studi inclusi riportano i dati a diversi intervalli di follow-up con una mediana che varia da 2.7 anni a 5 anni.</p> <p>Il diametro dei tumori dei pazienti sottoposti a terapia protonica ha una mediana che va da 11.7 a 13.5 mm, e uno spessore che ha una mediana che varia da 5 a 6.6 mm. Mentre per il gruppo dei pazienti sottoposti a Iodio 125 la mediana del diametro va da 10.2 a 11.1 mm e uno spessore con una mediana che va da 3.8 a 5.9 mm (Appendice: caratteristiche degli studi inclusi).</p> <p>Gli esiti indesiderabili identificati negli studi sono stati:</p>																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con brachiterapia con Iodio 125</th> <th>Rischio con terapia protonica</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acuità visiva</td> <td colspan="2"> Bolling 2022 (Acuità visiva 20/200 o peggiore) (N = 156) T. protonica: 36 (45.6%) I 125: 16 (30.8%) (P=.09). Desjardins 2003 (N = 177) T </td> <td>-</td> <td>(3 studi osservazionali)^{1,2,3}</td> <td>⊕⊕○○ Bassa</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con brachiterapia con Iodio 125	Rischio con terapia protonica	Acuità visiva	Bolling 2022 (Acuità visiva 20/200 o peggiore) (N = 156) T. protonica: 36 (45.6%) I 125: 16 (30.8%) (P=.09). Desjardins 2003 (N = 177) T		-	(3 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ Bassa		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)		Certeza delle prove (GRADE)	Commenti														
	Rischio con brachiterapia con Iodio 125	Rischio con terapia protonica																			
Acuità visiva	Bolling 2022 (Acuità visiva 20/200 o peggiore) (N = 156) T. protonica: 36 (45.6%) I 125: 16 (30.8%) (P=.09). Desjardins 2003 (N = 177) T		-	(3 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ Bassa																

	<p>protonica (Acuità visiva media iniziale 4/10): 28 (3.9%) I 125 (Acuità visiva media iniziale 6/10): 24 (8.6 %). Wilson 1999 (N = 457) T. protonica: 40% dei pz aveva un'acuità visiva iniziale di 6/12 o migliore. 15% dei pz ha mantenuto un'acuità visiva 6/12 o migliore. I 125: > 50% dei pz aveva un'acuità visiva iniziale di 6/12 o migliore. 39% dei pz ha mantenuto un'acuità visiva di 6/12 o migliore</p>				
Glaucoma neovascolare	<p>Popolazione in studio</p> <p>4 per 100 9 per 100 (4 a 17)</p>	<p>OR 2.13 (1.04 a 4.37)</p>	<p>613 (2 studi osservazionali)^{1,3}</p>	<p>⊕○○○ Molto bassa^a</p>	
Distacco retinico	<p>Popolazione in studio</p> <p>9 per 100 28 per 100 (21 a 37)</p>	<p>OR 4.16 (2.78 a 6.21)</p>	<p>1272 (1 studio osservazionale)²</p>	<p>⊕⊕○○ Bassa</p>	
Maculopatia da radiazioni	<p>Popolazione in studio</p> <p>53 per 100 25 per 100 (15 a 40)</p>	<p>OR 0.29 (0.15 a 0.58)</p>	<p>156 (1 studio osservazionale)³</p>	<p>⊕○○○ Molto bassa^b</p>	
Otticopatia	<p>Popolazione in studio</p>	<p>OR</p>	<p>156</p>	<p>⊕○○○</p>	

	da radiazioni	17 per 100	11 per 100 (5 a 23)	0.59 (0.23 a 1.48)	(1 studio osservazionale) ³	Molto bassa ^o	
	Retinopatia da radiazioni - non riportato	-	-	-	-	-	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wilson, M. W., Hungerford, J. L.. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. <i>Ophthalmology</i>; Aug 1999. 2. Desjardins, L., Lumbroso, L., Levy, C., Mazal, A., Delacroix, S., Rosenwald, J. C., Dendale, R., Plancher, C., Asselain, B.. [Treatment of uveal melanoma with iodine 125 plaques or proton beam therapy: indications and comparison of local recurrence rates]. <i>J Fr Ophtalmol</i>; Mar 2003. 3. Bolling, J. P., Dagan, R., Rutenberg, M., Mamalui-Hunter, M., Buskirk, S. J., Heckman, M. G., Hochwald, A. P., Slopsema, R.. Treatment of Uveal Melanoma With Radioactive Iodine 125 Implant Compared With Proton Beam Radiotherapy. <i>Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes</i>; Feb 2022. <p>a. Abbassiamo di due livelli la fiducia delle prove per imprecisione: gli intervalli di confidenza sono molto ampi e il numero degli eventi è inferiore a 100.</p> <p>b. Abbassiamo di un livello la fiducia delle prove per imprecisione: il numero degli eventi è inferiore a 100.</p>							
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	

<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa della tipologia di studi considerati (studi osservazionali retrospettivi senza ulteriori limitazioni sul disegno dello studio), e per imprecisione.</p>																			
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>																				
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a dicembre 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 304 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Abbiamo inoltre cercato informazioni sui valori e le preferenze negli studi inclusi per la valutazione di efficacia.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p> <table border="1" data-bbox="692 774 1413 1303"> <thead> <tr> <th>Esiti</th> <th>Importanza</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall survival (tasso pazienti sopravvissuti)</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕⊕○○ Bassa</td> </tr> <tr> <td>Recidiva a distanza (malattia metastatica)</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕⊕○○ Bassa</td> </tr> <tr> <td>Recidiva locale</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^a</td> </tr> <tr> <td>Preservazione dell'occhio (non è stata eseguita una enucleazione)</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕⊕○○ Bassa</td> </tr> <tr> <td>Glaucoma neovascolare</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕○○○</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Importanza	Certeza delle prove (GRADE)	Overall survival (tasso pazienti sopravvissuti)	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa	Recidiva a distanza (malattia metastatica)	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa	Recidiva locale	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a	Preservazione dell'occhio (non è stata eseguita una enucleazione)	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa	Glaucoma neovascolare	CRITICO	⊕○○○	<p>Il panel ritiene che gli esiti valutati come critici e importante coincidano con quanto richiesto dai pazienti.</p> <p>Per quanto riguarda le richieste dei pazienti sulla sfera personale (per esempio praticare uno sport specifico) non sono così importante da causare preoccupazioni.</p>
Esiti	Importanza	Certeza delle prove (GRADE)																		
Overall survival (tasso pazienti sopravvissuti)	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa																		
Recidiva a distanza (malattia metastatica)	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa																		
Recidiva locale	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a																		
Preservazione dell'occhio (non è stata eseguita una enucleazione)	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa																		
Glaucoma neovascolare	CRITICO	⊕○○○																		

		Molto bassa ^b	
	Acutità visiva	IMPORTANTE	⊕⊕○○ Bassa
	Distacco retinico sieroso intrattabile	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa
	Maculopatia da radiazioni	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^b
	Otticopatia da radiazioni	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a
	Preservazione della vista - non riportato	IMPORTANTE	-
	Qualità della vita - non riportato	CRITICO	-
	Retinopatia da radiazioni - non riportato	IMPORTANTE	-
	<p>a. Abbassiamo di due livelli la fiducia delle prove per imprecisione: il numero degli eventi è inferiore a 100 e gli intervalli di confidenza vanno dagli effetti desiderabili agli effetti indesiderabili.</p> <p>c. Abbassiamo di un livello la fiducia delle prove per imprecisione: il numero degli eventi è inferiore a 100.</p>		
Balance of effects			
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?			
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input checked="" type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a dicembre 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 304 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>Il panel ritiene che l'intervento potrebbe creare un impatto per il possibile trasferimento del paziente in un'altra città per completare il trattamento, e anche per i costi del soggiorno nella città.</p>
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a dicembre 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 304 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'accettabilità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>Il panel ritiene che l'intervento sia accettabile in quanto il trattamento è relativamente indolore e richiede un impegno modesto da parte del paziente.</p>
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase</p>	<p>Il panel ritiene che l'intervento non sia fattibile in quanto la</p>

<ul style="list-style-type: none"> ● Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a dicembre 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 304 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Abbiamo inoltre cercato informazioni sulla fattibilità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>terapia protonica è solo disponibile in un centro in tutta Italia, servirebbe un finanziamento statale per aumentare i centri specifici.</p>
--	--	---

SUMMARY OF JUDGEMENTS

GIUDIZI							
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

La terapia protonica o la brachiterapia con Iodine 125 possono essere prese in considerazione come prima opzione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 all, T3 thickness <12mm (Thickness <12mm, Largest basal diameter <18mm) (raccomandazione "condizionata né a favore né contro dell'intervento"; con una certezza delle prove molto bassa).

Justification

La raccomandazione è giustificata in quanto, con una certezza delle prove molto bassa, il bilancio tra gli effetti risulta né a favore né a sfavore dell'intervento che è fattibile solo nell'unico centro in Italia che lo può proporre.

Inoltre, mentre prima i protoni venivano utilizzati soltanto per tumori localizzati in prossimità del nervo ottico oppure in pazienti monocoli con grandi tumori, attualmente la terapia può essere utilizzata in alternativa alla brachiterapia anche in tumori di dimensioni più ridotte.

Subgroup considerations

Non applicabile.

Implementation considerations

Non applicabile.

Monitoring and evaluation

Non applicabile.

Research priorities

E' auspicabile promuovere ulteriori studi prospettici che implementino le evidenze scientifiche al momento ancora molto scarse in questo ambito.

REFERENCES SUMMARY

1. (AIOM), Associazione Italiana di Oncologia Medica. (2021). Melanoma. Disponibile a: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-melanoma/>; 2021.
2. Bolling, J. P., Dagan, R., Rutenberg, M., Mamalui-Hunter, M., Buskirk, S. J., Heckman, M. G., Hochwald, A. P., Slopsema, R.. Treatment of Uveal Melanoma With Radioactive Iodine 125 Implant Compared With Proton Beam Radiotherapy. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*; Feb 2022.
3. Wilson, M. W., Hungerford, J. L.. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology*; Aug 1999.
4. Desjardins, L., Lumbroso, L., Levy, C., Mazal, A., Delacroix, S., Rosenwald, J. C., Dendale, R., Plancher, C., Asselain, B.. [Treatment of uveal melanoma with iodine 125 plaques or proton beam therapy: indications and comparison of local recurrence rates]. *J Fr Ophtalmol*; Mar 2003.

Caratteristiche degli studi esclusi

Referenza	Motivo di esclusione
1. Appleton JP, Bridge P. Comparing plaque brachytherapy and proton therapy for choroidal melanoma: A review of the literature. <i>Journal of Radiotherapy in Practice</i> . 2010;9(1):53–61.	Non disegno: Revisione narrativa. Abbiamo guardato le referenze.
2. Baily C, O’Neill V, Dunne M, Cunningham M, Gullo G, Kennedy S, et al. Uveal Melanoma in Ireland. <i>Ocular Oncology and Pathology</i> . 2019;5(3):195–204.	Dati non riportati per gruppi d’intervento
3. Bekkering GE, Rutjes AWS, Vlassov VV, Aebersold DM, Von Bremen K, Jüni P, et al. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Protonenstrahltherapien für Ophthalmologische Indikationen. Eine systematische Übersicht. <i>Strahlentherapie und Onkologie</i> . 2009;185(4):211–21.	Non confronto d’interesse
4. Bellmann C, Lumbroso-Le Rouic L, Levy C, Plancher C, Dendale R, Sastre-Garau X, et al. Uveal melanoma: Management and outcome of patients with extraocular spread. <i>British Journal of Ophthalmology</i> . 2010;94(5):569–74.	Non popolazione d’interesse (pazienti con diffusione extraoculare; Non tutti i pazienti hanno T3 Thickness <12mm, Largest basal diameter <18mm.
5. Char DH, Kroll S, Phillips TL, Quivey JM. Late radiation failures after iodine 125 brachytherapy for uveal melanoma compared with charged-particle (proton or helium ion) therapy. <i>Ophthalmology</i> . 2002;109(10):1850–4.	Dati non riportati per gruppi d’intervento
6. Desjardins L, Levy-Gabriel L, Lumbroso-Lerouic X, Sastre X, Dendale R, Couturier J, et al. Facteurs pronostiques du mélanome malin de l’uvée: étude rétrospective sur 2 241 patients et apport récent de la recherche de la monosomie du 3. <i>J Fr Ophtalmol</i> . 2006;29(7):741–9.	Dati non riportati per gruppi d’intervento
7. Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, Cassoux N, Dendale R, Mazal A, et al. Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam. <i>Developments in Ophthalmology</i> .	Non confronto d’interesse

	2012;49:41–57.	
8.	Doyen J, Bondiau PY, Benezery K, Thariat J, Vidal M, Gérard A, et al. Indications et résultats de la protonthérapie dans le traitement des cancers. <i>Cancer/Radiothérapie</i> . 2016;20(6–7):513–8.	Non disegno di studio: revisione narrativa
9.	Echegaray JJ, Bechrakis NE, Singh N, Bellerive C, Singh AD. Iodine-125 Brachytherapy for Uveal Melanoma: A Systematic Review of Radiation Dose. <i>Ocular Oncology and Pathology</i> . 2017;3(3):193–8.	Non intervento d'interesse
10	Foti PV, Travalì M, Farina R, Palmucci S, Spatola C, Liardo RLE, et al. Diagnostic methods and therapeutic options of uveal melanoma with emphasis on MR imaging—Part II: treatment indications and complications. <i>Insights into Imaging [Internet]</i> . 2021;12(1).	Non disegno: Revisione narrativa. Abbiamo guardato le referenze.
11	Gambrelle J, Kodjikian L, Roubero F, et al. Mélanomes uvéaux impliquant le corps ciliaire. Analyse de la survie après protonthérapie ou bêta-curiothérapie par ruthénium-106. <i>Journal français d'ophtalmologie</i> 2004;27(1):40-47.	Non confronto d'interesse
12	Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM, Li W, Augsburger JJ. Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. <i>Transactions of the American Ophthalmological Society</i> . 2002;100:43–9.	Non confronto d'interesse
13	Hungerford JL, Foss AJE, Whelahan I, Errington RD, Kacperek A, Kongerud J. Side effects of photon and proton radiotherapy for ocular melanoma. <i>Frontiers of Radiation Therapy and Oncology</i> . 1997;30:287–93.	Non confronto d'interesse
14	Karimi S, Arabi A, Shahraki T. Plaque brachytherapy in iris and iridociliary melanoma: A systematic review of efficacy and complications. <i>Journal of Contemporary Brachytherapy</i> . 2021;13(1):46–50.	Non intervento
15	Lin AJ, Rao YJ, Acharya S, Schwarz JK, Rao PK, Grigsby PW. Patterns of care and outcomes of proton and eye plaque brachytherapy for uveal melanoma: Review of the NCDB database. <i>International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics</i> . 2017;99(2):E354–E354.	Abstract 2840: poster congresso.
16	Lin AJ, Rao YJ, Acharya S, Schwarz J, Rao PK, Grigsby P. Patterns of care and outcomes of proton and eye plaque brachytherapy for uveal melanoma: Review of the National Cancer Database. <i>Brachytherapy</i> . 2017;16(6):1225–31.	Non confronto d'interesse (non è chiaro se si tratta di Iodine 125)
17	Malclès A, Kivelä T, Svetlosakova Z, Jean-Louis B, Nguyen AM, Sallit R, et al. Small metastasizing choroidal melanomas. <i>Acta Ophthalmologica</i> . 2015;93(2):e160–6.	Non confronto d'interesse

18	Messineo D, Barile G, Morrone S, et al. Meta-analysis on the utility of radiotherapy for the treatment of ocular melanoma. <i>Clin Ter.</i> 2020; 171 (1):e89-98.	Abbiamo guardato le referenze degli studi inclusi. Non confronto d'interesse
19	Ollendorf D, Colby J, Pearson S, et al. Proton beam therapy. Final evidence report. <i>Health Technology Assessment</i> 2014.	Abbiamo guardato le referenze degli studi inclusi. Non confronto d'interesse
20	Olsen DR, Bruland ØS, Frykholm G, Norderhaug IN. Proton therapy - A systematic review of clinical effectiveness. <i>Radiotherapy and Oncology.</i> 2007;83(2):123–32.	Non confronto d'interesse
21	Ontario Health. Proton beam therapy for cancer in children and adults: a health technology assessment. <i>Ont Health Technol Assess Ser</i> [Internet]. 2021 May;21(1):1–1	Abbiamo guardato le referenze degli studi inclusi. Non confronto d'interesse
22	Rodriguez I. OC-0114 Results from the First Spanish National Survey on Episcleral Brachytherapy for Uveal Melanoma. <i>Radiotherapy and Oncology.</i> 2021;158:S83–S83.	Abstract OC-114. Presentato ad un congresso.
23	Romano MR, Catania F, Confalonieri F, Zollet P, Allegrini D, Sergenti J, et al. Vitreoretinal surgery in the prevention and treatment of toxic tumour syndrome in uveal melanoma: A systematic review. <i>International Journal of Molecular Sciences.</i> 2021;22(18).	Non intervento d'interesse
24	Tagliaferri L, Pagliara MM, Fionda B, Scupola A, Azario L, Sammarco MG, et al. Personalized re-treatment strategy for uveal melanoma local recurrences after interventional radiotherapy (brachytherapy): Single institution experience and systematic literature review. <i>Journal of Contemporary Brachytherapy.</i> 2019;11(1):54–60.	Non intervento d'interesse
25	Verma V, Mehta MP. Clinical Outcomes of Proton Radiotherapy for Uveal Melanoma. <i>Clinical Oncology.</i> 2016;28(8):e17–27.	Abbiamo guardato le referenze degli studi inclusi. Non confronto d'interesse
26	Verma V, Rwigema JCM, Malyapa RS, Regine WF, Simone CB. Systematic assessment of clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for reirradiation. <i>Radiotherapy and Oncology.</i> 2017;125(1):21–30.	Non confronto d'interesse
27	Wang Z, Nabhan M, Schild S, et al. Charged particle radiation therapy for uveal melanoma: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J Radiation Oncol Biol Phys.</i> 2012;86(1):18-26.	Abbiamo guardato le referenze degli studi inclusi. Non confronto d'interesse

Caratteristiche degli studi inclusi

Autore (anno)	Disegno di studio	Popolazione (N)	Thickness/Diameter mediana (range)/media (SD)	Età mediana (range)/media (SD)	Follow UP mediana (range)/media (SD)	Overall survival	Recidiva a distanza (malattia metastatica)	Recidiva locale	Preservazione dell'occhio	Acuità visiva	Distacco retinico	Maculopatia da radiazioni	Ofticopatia da radiazioni	Glaucoma neovascolare
Bolling 2022	Studio retrospettivo	N = 156 pz con melanoma uveale Terapia protonica: 92 pz I 125: 64pz	T. protonica: 5 mm (0.7-13.0) / 13.5 (4.7-22.0) I 125: 3.8 mm (1.9-12.0) / 11.1 (5.0-17.1)	T. protonica: 59 (25-94) anni I 125: 67 (32-94) anni	2.7 (0.5-9.0) anni	Numero di morti: T. protonica: 26 (28.3%) I 125: 15 (23.4%)	Metastasi epatiche: T. protonica: 21 (23.1) I 125: 9 (14.1)	NA	N° enucleazioni: T. protonica : 8 (8.8) I 125: 5 (7.8)	*Acuità visiva 20/200 o peggiore: T. protonica : 36 (45.6) I 125: 16 (30.8)	NA	T. protonica : 23 (44.2) I 125: 34 (60.7)	T. protonica: 10 (13.5) I 125: 11 (17.5)	T. protonica: 16 (17.6) I 125: 7 (10.9)
Desjardins 2003	Studio retrospettivo	N = 1272 pz con melanoma uveale Terapia protonica: 926 pz I 125: 346pz	T. protonica: 5 mm (1.2-14) / 13 mm (3-24.4) I 125: 4.4 (1.5-13) mm / 11 mm (3-20)	T. protonica: 61 anni (15-87) I 125: 64 anni (16-91)	5 anni	Numero di morti: T. protonica: 212 (22.9%) I 125: 68 (19.7%)	T. protonica: 190 (20.5%) I 125: 48 (13.9%)	T. protonica : 37 (4%) I 125: 13 (3.8 %)	N° enucleazioni per altre cause: T. protonica : 67 (7.2%) I 125: 12 (3.5 %)	T. protonica (Acuità visiva media iniziale: 4/10): 28 (3.9%) I 125 (Acuità visiva media iniziale: 6/10) : 24 (8.6 %)	T. protonica : 262 (28.3 %) I 125: 30 (8.7 %)	NA	NA	NA

Wilson 1999	Studio retrospetti vo	N = 597 pz con melanoma coroidale unilaterale Terapia protonica: 267 pz I 125: 190 pz Ru 106: 140 pz	T. protonica: 6.6 mm (3.4) / 11.7 mm (3.51) I 125: 5.9 mm (2.3) / 10.2 mm (2.2)	T. protonica: 54.8 (13.4) anni I 125: 59.7 (13.7) anni	T. protonica: 43 (20.6) mesi I 125: 47.3 (22) mesi	NA	T. protonica: 25 pz I 125: 7 pz	T. protonica : 14 pz I 125: 8 pz	N° enucleazi oni: T. protonica : 29 pz (10.9%) I 125: 11 pz (5.8%) ^{b47} enucleazi oni 597 pz (7.8%) (26 per recidiva locale; 21 per complica zioni con la radiotera pia)	T. protonica : 40% dei pz aveva un'acuità visiva iniziale di 6/12 o migliore. 15% dei pz ha mantenut o un'acuità visiva 6/12 o migliore I 125: > 50% dei pz aveva un'acuità visiva prima del trattamen to di 6/12 o migliore. 39% dei pz ha mantenut o un'acuità visiva di 6/12 o migliore	NA	NA	NA	T. protonica: 15 pz I 125: 4 pz
----------------	-----------------------------	---	---	--	--	----	---	--	---	---	----	----	----	--

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la terapia protonica	enucleazione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sopravvivenza (follow up: 5 anni)												
1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	molto serio ^a	nessuno	46/70 (65.7%)	35/62 (56.5%)	OR 1.48 (0.73 a 2.99)	9 più per 100 (da 8 meno a 23 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Recidiva a distanza (malattia metastatica a 5 anni)												
1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	serio ^b	nessuno	20/70 (28.6%)	28/62 (45.2%)	OR 0.49 (0.24 a 1.00)	16 meno per 100 (da 29 meno a 0 meno)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Recidiva locale (follow up: medio 27.7 mesi)												
1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	serio ^b	nessuno	Terapia protonica: 10 (14%)				⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Preservazione dell'occhio (follow up: 5 anni)												
1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	serio ^b	nessuno	Terapia protonica: 52 (74%)				⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Acuità visiva												

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la terapia protonica	enucleazione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	serio*	serio*	nessuno	Baseline: 73% (51/70) degli occhi aveva un BCVA (best-corrected visual acuity) di 0,1 o migliore. BCVA di 0,1 o migliore: 12 mesi: 47,5% (29/61) 24 mesi: 39% (19/49) 36 mesi: 31% (12/39) 48 mesi: 34% (10/29) 60 mesi: 32% (7/22)				⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
Preservazione della vista - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Qualità della vita - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Retinopatia da radiazioni - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Maculopatia da radiazioni - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Otticopatia da radiazioni - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Distacco sieroso intrattabile - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Glaucoma neovascolare - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

- a. Abbassiamo di un livello la certezza delle prove in quanto non tutti i pazienti inclusi nello studio hanno le misure di spessore e diametro indicati per questo quesito: Il diametro dei tumori dei pazienti sottoposti a terapia protonica ha una media di 15.2 (2.7) mm (rango 8.3–21.3) e uno spessore di 9.8 (1.6) mm (rango 6.2–13.5). I pazienti sottoposti a enucleazione hanno una media del diametro di 14.4 (4.5) mm (rango 5–25) e una media di spessore di 12 (2.8) (rango 6.8–21).
- b. Abbassiamo di due livelli la fiducia delle prove per imprecisione: il numero degli eventi è inferiore a 100 e gli intervalli di confidenza vanno dagli effetti desiderabili agli effetti indesiderabili.
- c. Abbassiamo di un livello la fiducia delle prove per imprecisione: il numero degli eventi è inferiore a 100

References

1.Mosci, C., Lanza, F. B., Barla, A., Mosci, S., Hérault, J., Anselmi, L., Truini, M.. Comparison of clinical outcomes for patients with large choroidal melanoma after primary treatment with enucleation or proton beam radiotherapy. *Ophthalmologica*; 2012.

Evidence to Decision Framework

DOMANDA

Dovrebbe la terapia protonica vs enucleazione essere utilizzato per pazienti con melanoma uveale (iris, ciliary body, choroid) T3 thickness >12mm, T4 (Thickness >10mm, Largest basal diameter >18mm)	
POPULATION:	pazienti con melanoma uveale (iris, ciliary body, choroid) T3 thickness >12mm, T4 (Thickness >10mm, Largest basal diameter >18mm)
INTERVENTION:	la terapia protonica
COMPARISON:	enucleazione
MAIN OUTCOMES:	Sopravvivenza; Recidiva a distanza (malattia metastatica a 5 anni); Recidiva locale; Preservazione dell'occhio; Acuità visiva; Preservazione della vista; Qualità della vita; Retinopatia da radiazioni; Maculopatia da radiazioni; Otticopatia da radiazioni; Distacco sieroso intrattabile; Glaucoma neovascolare.
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no	Il melanoma della corioide o uveale presenta una incidenza di circa 0.7 per 100.000 persone-anno tra i soggetti di sesso femminile e di 0.5 tra quelli di sesso maschile con più bassa incidenza tra i soggetti di	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>razza nera ed ispanica; l'incidenza annuale non sembra in incremento negli ultimi anni. Generalmente il melanoma dell'uvea presenta un picco di incidenza tra i 55 e i 65 anni mentre è relativamente raro prima dei 20 anni e dopo i 75. In Italia l'incidenza stimata è di 2-4 casi per milione di persone (1).</p> <p>Per la classificazione viene impiegata quella proposta dal Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) e quella proposta dall'AJCC (settima edizione) che prende in considerazione spessore, diametro maggiore del tumore associato ed eventuale estensione del tumore in altre sedi oculari. Tale classificazione suddivide il tumore primitivo in relazione allo spessore e alla larghezza della base d'impianto. (Associazione Italiana di Oncologia Medica. (2021). <i>Melanoma (AIOM)</i>. Disponibile a: https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-melanoma/).</p> <p>L'enucleazione era, storicamente, la cura standard per il melanoma uveale, mentre negli ultimi 30 anni c'è stato uno sviluppo di una serie di terapie conservative per il trattamento del melanoma uveale.</p> <p>La radioterapia protonica è stata utilizzata per il trattamento del melanoma uveale dal 1975. L'uso della terapia protonica presenta alcuni vantaggi rispetto ad altri trattamenti conservativi come la brachiterapia. La terapia protonica consente una distribuzione omogenea della dose all'interno dell'intero volume del tumore con una forte diminuzione della dose al di fuori del target.</p> <p>I tumori più grandi sono associati ad un aumentato rischio di fallimento locale con le terapie conservative, e per questo motivo l'enucleazione è il trattamento di scelta nei tumori più grandi. Tuttavia, alcuni fattori possono favorire i trattamenti conservativi dell'occhio, tali fattori includono una visione utile nell'occhio colpito, una scarsa visione nell'occhio controlaterale o un forte desiderio di ritenzione oculare (2).</p>	
<p>Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 28 marzo 2022 che ha identificato un totale di 3275 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 18 documenti. La selezione degli studi è dettagliata nella figura 1 (Appendice: Flow diagram). Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'appendice 1.</p> <p>Infine, è stato incluso uno studio osservazionale retrospettivo (2). Lo studio ha arruolato un totale di 132 pazienti con melanoma uveale, di cui il 53% (70 pazienti: T3: 59; T4: 11) sottoposti a terapia protonica e 47% (62 pazienti: T3: 36; T4: 26) sottoposti a enucleazione. L'età media dei partecipanti nel gruppo di terapia protonica è di 62.7 (14.1) anni e del gruppo di enucleazione è di 66.7(14.5) anni. Il follow-up nel gruppo di terapia protonica è di 53.4 (29.3) mesi e nel gruppo di enucleazione è di 45.5 (21.6) mesi.</p> <p>Il diametro dei tumori dei pazienti sottoposti a terapia protonica ha una media di 15.2 (2.7) mm (rango 8.3–21.3) e uno spessore di 9.8 (1.6) mm (rango 6.2–13.5). Mentre i pazienti sottoposti a enucleazione</p>	

hanno una media del diametro di 14.4 (4.5) mm (rango 5–25) e una media di spessore di 12 (2.8) (rango 6.8–21).

Gli esiti desiderabili identificati negli studi sono stati:

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con enucleazione	Rischio con la terapia protonica				
Sopravvivenza follow up: 5 anni	Popolazione in studio		OR 1.48 (0.73 a 2.99)	132 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	
	56 per 100	66 per 100 (49 a 79)				
Recidiva a distanza (malattia metastatica a 5 anni)	Popolazione in studio		OR 0.49 (0.24 a 1.00)	132 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}	
	45 per 100	29 per 100 (17 a 45)				
Recidiva locale follow up: medio 27.7 mesi	Terapia protonica: 10 (14%)		-	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}	
Preservazione dell'occhio follow up: 5 anni	Terapia protonica: 52 (74%)		-	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}	
Preservazione della vista -	-	-	-	-	-	

	<table border="1"> <tr> <td>non riportato</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Qualità della vita - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </table>	non riportato							Qualità della vita - non riportato	-	-	-	-	-		
non riportato																
Qualità della vita - non riportato	-	-	-	-	-											
<p>1. Mosci, C., Lanza, F. B., Barla, A., Mosci, S., Hérault, J., Anselmi, L., Truini, M.. Comparison of clinical outcomes for patients with large choroidal melanoma after primary treatment with enucleation or proton beam radiotherapy. <i>Ophthalmologica</i>; 2012.</p> <p>a. Abbassiamo di un livello la certezza delle prove in quanto non tutti i pazienti inclusi nello studio hanno le misure di spessore e diametro indicati per questo quesito: Il diametro dei tumori dei pazienti sottoposti a terapia protonica ha una media di 15.2 (2.7) mm (rango 8.3–21.3) e uno spessore di 9.8 (1.6) mm (rango 6.2–13.5). I pazienti sottoposti a enucleazione hanno una media del diametro di 14.4 (4.5) mm (rango 5–25) e una media di spessore di 12 (2.8) (rango 6.8–21).</p> <p>b. Abbassiamo di due livelli la fiducia delle prove per imprecisione: il numero degli eventi è inferiore a 100 e gli intervalli di confidenza vanno dagli effetti desiderabili agli effetti indesiderabili.</p> <p>c. Abbassiamo di un livello la fiducia delle prove per imprecisione: il numero degli eventi è inferiore a 100</p>																

Undesirable Effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know 	<p>È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 28 marzo 2022 che ha identificato un totale di 3275 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 18 documenti. La selezione degli studi è dettagliata nella figura 1 (Appendice: Flow diagram). Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'appendice 1. Infine, è stato incluso uno studio osservazionale retrospettivo (2). Lo studio ha arruolato un totale di 132 pazienti con melanoma uveale, di cui il 53% (70 pazienti: T3: 59; T4: 11) sottoposti a terapia protonica e 47% (62 pazienti: T3: 36; T4: 26) sottoposti a enucleazione. L'età media dei partecipanti nel gruppo di terapia protonica è di 62.7 (14.1) anni e del gruppo di enucleazione è di 66.7(14.5) anni. Il follow-up nel gruppo di terapia protonica è di 53.4 (29.3) mesi e nel gruppo di enucleazione è di 45.5 (21.6) mesi. Il diametro dei tumori dei pazienti sottoposti a terapia protonica ha una media di 15.2 (2.7) mm (rango 8.3–21.3) e uno spessore di 9.8 (1.6) mm (rango 6.2–13.5). Mentre i pazienti sottoposti a enucleazione hanno una</p>	<p>Il panel ritiene che non ci siano abbastanza informazioni per valutare gli effetti indesiderabili.</p>

media del diametro di 14.4 (4.5) mm (rango 5–25) e una media di spessore di 12 (2.8) (rango 6.8–21). Gli esiti indesiderabili identificati negli studi sono stati:						
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con enucleazione	Rischio con la terapia protonica				
Acuità visiva	Baseline: 73% (51/70) degli occhi aveva un BCVA (best-corrected visual acuity) di 0,1 o migliore. BCVA di 0,1 o migliore:12 mesi: 47,5% (29/61)24 mesi: 39% (19/49)36 mesi: 31% (12/39)48 mesi: 34% (10/29)60 mesi: 32% (7/22)		-	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	
Retinopatia da radiazioni - non riportato	-	-	-	-	-	
Maculopatia da radiazioni - non riportato	-	-	-	-	-	
Otticopatia da radiazioni - non riportato	-	-	-	-	-	
Distacco sieroso	-	-	-	-	-	

	<table border="1"> <tr> <td>intrattabile - non riportato</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Glaucoma neovascolare - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </table>	intrattabile - non riportato							Glaucoma neovascolare - non riportato	-	-	-	-	-	-	
intrattabile - non riportato																
Glaucoma neovascolare - non riportato	-	-	-	-	-	-										
<p>1. Mosci, C., Lanza, F. B., Barla, A., Mosci, S., Hérault, J., Anselmi, L., Truini, M.. Comparison of clinical outcomes for patients with large choroidal melanoma after primary treatment with enucleation or proton beam radiotherapy. <i>Ophthalmologica</i>; 2012.</p> <p>a. Abbassiamo di un livello la certezza delle prove in quanto non tutti i pazienti inclusi nello studio hanno le misure di spessore e diametro indicati per questo quesito: Il diametro dei tumori dei pazienti sottoposti a terapia protonica ha una media di 15.2 (2.7) mm (rango 8.3–21.3) e uno spessore di 9.8 (1.6) mm (rango 6.2–13.5). I pazienti sottoposti a enucleazione hanno una media del diametro di 14.4 (4.5) mm (rango 5–25) e una media di spessore di 12 (2.8) (rango 6.8–21).</p> <p>b. Abbassiamo di un livello la fiducia delle prove per imprecisione: il numero degli eventi è inferiore a 100</p>																
<h3>Certainty of evidence</h3> <p>What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>																
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE														
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa della tipologia di studi considerati (studi osservazionali retrospettivi senza ulteriori limitazioni sul disegno dello studio), per imprecisione e per indirectness.</p>															
<h3>Values</h3> <p>Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>																
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE														

<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a dicembre 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 444 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Abbiamo inoltre cercato informazioni sui valori e le preferenze negli studi inclusi per la valutazione di efficacia. È stato valutato in full text uno studio (3) che è stato finalmente escluso perché la popolazione non aveva i criteri di inclusione di interesse.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p> <p>Si riporta la tabella con la rilevanza degli esiti votati per questo quesito:</p> <table border="1" data-bbox="696 547 1411 1276"> <thead> <tr> <th>Esiti</th> <th>Importanza</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sopravvivenza follow up: 5 anni</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^a</td> </tr> <tr> <td>Recidiva a distanza (malattia metastatica a 5 anni)</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^b</td> </tr> <tr> <td>Recidiva locale follow up: medio 27.7 mesi</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^b</td> </tr> <tr> <td>Preservazione dell'occhio follow up: 5 anni</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^b</td> </tr> <tr> <td>Acuità visiva</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^b</td> </tr> <tr> <td>Preservazione della vista - non riportato</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Qualità della vita - non riportato</td> <td>CRITICO</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Retinopatia da radiazioni - non riportato</td> <td>CRITICO</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Maculopatia da radiazioni - non riportato</td> <td>CRITICO</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Importanza	Certeza delle prove (GRADE)	Sopravvivenza follow up: 5 anni	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a	Recidiva a distanza (malattia metastatica a 5 anni)	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^b	Recidiva locale follow up: medio 27.7 mesi	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^b	Preservazione dell'occhio follow up: 5 anni	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^b	Acuità visiva	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^b	Preservazione della vista - non riportato	IMPORTANTE	-	Qualità della vita - non riportato	CRITICO	-	Retinopatia da radiazioni - non riportato	CRITICO	-	Maculopatia da radiazioni - non riportato	CRITICO	-	<p>Il panel ritiene che gli esiti valutati come critici e importante coincidano con quanto richiesto dai pazienti.</p> <p>Per quanto riguarda le richieste dei pazienti sulla sfera personale (per esempio praticare uno sport specifico) non sono così importante da causare preoccupazioni.</p>
Esiti	Importanza	Certeza delle prove (GRADE)																														
Sopravvivenza follow up: 5 anni	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a																														
Recidiva a distanza (malattia metastatica a 5 anni)	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^b																														
Recidiva locale follow up: medio 27.7 mesi	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^b																														
Preservazione dell'occhio follow up: 5 anni	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^b																														
Acuità visiva	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^b																														
Preservazione della vista - non riportato	IMPORTANTE	-																														
Qualità della vita - non riportato	CRITICO	-																														
Retinopatia da radiazioni - non riportato	CRITICO	-																														
Maculopatia da radiazioni - non riportato	CRITICO	-																														

	<table border="1"> <tr> <td>Otticopatia da radiazioni - non riportato</td> <td>CRITICO</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Distacco sieroso intrattabile - non riportato</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Glaucoma neovascolare - non riportato</td> <td>CRITICO</td> <td>-</td> </tr> </table> <p>a. Abbassiamo di un livello la certezza delle prove in quanto non tutti i pazienti inclusi nello studio hanno le misure di spessore e diametro indicati per questo quesito: Il diametro dei tumori dei pazienti sottoposti a terapia protonica ha una media di 15.2 (2.7) mm (rango 8.3–21.3) e uno spessore di 9.8 (1.6) mm (rango 6.2–13.5). I pazienti sottoposti a enucleazione hanno una media del diametro di 14.4 (4.5) mm (rango 5–25) e una media di spessore di 12 (2.8) (rango 6.8–21).</p> <p>b. Abbassiamo di due livelli la fiducia delle prove per imprecisione: il numero degli eventi è inferiore a 100 e gli intervalli di confidenza vanno dagli effetti desiderabili agli effetti indesiderabili.</p> <p>c. Abbassiamo di un livello la fiducia delle prove per imprecisione: il numero degli eventi è inferiore a 100</p>	Otticopatia da radiazioni - non riportato	CRITICO	-	Distacco sieroso intrattabile - non riportato	IMPORTANTE	-	Glaucoma neovascolare - non riportato	CRITICO	-	
Otticopatia da radiazioni - non riportato	CRITICO	-									
Distacco sieroso intrattabile - non riportato	IMPORTANTE	-									
Glaucoma neovascolare - non riportato	CRITICO	-									
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?											
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE									
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ● Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 											
Equity What would be the impact on health equity?											
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE									
○ Reduced	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase	Il panel ritiene che l'intervento potrebbe creare un impatto per il									

<ul style="list-style-type: none"> ● Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a dicembre 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 444 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>possibile trasferimento del paziente in un'altra città per completare il trattamento, e anche per i costi del soggiorno nella città.</p>
---	--	---

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a dicembre 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 444 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'accettabilità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>Il panel ritiene che l'intervento sia accettabile in quanto il trattamento è relativamente indolore e richiede un impegno modesto da parte del paziente.</p>

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a dicembre 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 444 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Abbiamo inoltre cercato informazioni sulla fattibilità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>Il panel ritiene che l'intervento non sia fattibile in quanto la terapia protonica è solo disponibile in un centro in tutta Italia, servirebbe un finanziamento statale per aumentare i centri specifici.</p>

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

GIUDIZI							
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

La terapia protonica o l'enucleazione possono essere prese in considerazione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale (iris, ciliary body, choroid) [T3 thickness >12mm, T4 (Thickness >10mm, Largest basal diameter >18mm)] (raccomandazione "condizionata né a favore né contro dell'intervento"; con una certezza delle prove molto bassa).

Justification

La raccomandazione è giustificata in quanto i dati non sono sufficienti a giustificare l'utilizzo di uno o altro intervento, sarà ogni centro a giudicare l'intervento ad utilizzare a secondo delle disponibilità del centro stesso e dalla particolarità del paziente in quel momento.

Mentre prima i protoni venivano utilizzati soltanto per tumori localizzati in prossimità del nervo ottico oppure in pazienti monocoli con grandi tumori, attualmente la terapia protonica potrebbe essere utilizzata in alternativa alla enucleazione in casi accuratamente selezionati.

Subgroup considerations

Non applicabile.

Implementation considerations

Non applicabile.

Monitoring and evaluation

Non applicabile.

Research priorities

Priorità di organizzare un registro nazionale che raccolga e produca dati in modo di poter valutare i punti di forza del trattamento.

REFERENCES SUMMARY

1. Virgili, G., Gatta, G., Ciccolallo, L., Capocaccia, R., Biggeri, A., Crocetti, E., Lutz, J. M., Paci, E.. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*; Dec 2007.
2. Mosci, C., Lanza, F. B., Barla, A., Mosci, S., Héroult, J., Anselmi, L., Truini, M.. Comparison of clinical outcomes for patients with large choroidal melanoma after primary treatment with enucleation or proton beam radiotherapy. *Ophthalmologica*; 2012.
3. Hope-Stone, L., Brown, S. L., Heimann, H., Damato, B.. Comparison between patient-reported outcomes after enucleation and proton beam radiotherapy for uveal melanomas: a 2-year cohort study. *Eye (Lond)*; Sep 2019.

Caratteristiche degli studi esclusi

	Referenza	Motivo di esclusione
1.	Augsburger JJ, Goel SD. (1994). Visual function following enucleation or episcleral plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. <i>Arch Ophthalmol.</i> 112(6):786-9.	Dati non estraibili per terapia protonica.
2.	Augsburger JJ, Brady LW. (1999). Survival following enucleation versus plaque radiotherapy in statistically matched subgroups of patients with choroidal melanomas: results in patients treated between 1980 and 1987. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.</i> 237(7):558-67.	Dati non estraibili per terapia protonica.
3.	Bekkering GE, Rutjes AW, Vlassov VV, et al. (2009). The effectiveness and safety of proton radiation therapy for indications of the eye a systematic review. <i>Strahlenther Onkol.</i> 185(4):211-21.	No confronto.
4.	Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) Randomized Trial of Pre-enucleation Radiation of Large Choroidal Melanoma II: Initial Mortality Findings. COMS Report No. 10. <i>Am J Ophthalmol.</i> 1998;125(6):779-96.	No confronto (pre enucleation radiation).
5.	Damato B, Lecuona K. (2003). Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment: an audit of 1632 patients. <i>Ophthalmology</i> 111(5):977-83.	Dati non estraibili per gruppo.
6.	Damato B, Hope-stone L, Cooper B, et al. (2018). SC. Patient-reported Outcomes and Quality of Life After Treatment of Choroidal Melanoma: A Comparison of Enucleation Versus Radiotherapy in 1596 Patients. <i>Am J Ophthalmol.</i> 193:230-251.	Dati non estraibili per gruppo.
7.	Desjardins L, Sastre X, Dendale R, et al. (2006). Facteurs pronostiques du mélanome malin de l'uvée. <i>J Fr. Ophthalmol.</i> 29,7,741-749.	Dati non estraibili per gruppo.

8.	García-Alvarez C, Muiños Y, Saornil MA, et al. (2009). [Ocular retention in patients with uveal melanoma managed by a multimodality approach]. Arch Soc Esp Oftalmol. 84(3):145-9.	Dati non estraibili per gruppo.
9.	Hope-stone L, Brown SL, Heimann H, Damato B. (2019). Comparison between patient-reported outcomes after enucleation and proton beam radiotherapy for uveal melanomas : a 2-year cohort study. Eye (Lond). 33(9):1478-1484	No popolazione d'interesse. No thickness no diameter.
10	Kent D, Noonan CP, Damato BE. (1998). Management of Irish patients with intraocular melanoma referred to Liverpool , England. Acta Ophthalmol Scand. 1998 Oct;76(5):584-8.	No popolazione d'interesse. No thickness no diameter.
11	Koutsandre, C, Dimissianos M, Apostolopoulos M. (2008). Metastasis rates and sites after treatment for choroidal melanoma by proton beam irradiation or by enucleation. Clin Ophthalmol. 2008 Dec;2(4):989-95.	No popolazione d'interesse. No thickness no diameter.
12	Leblanc A, Rouic L, Desjardins L. (2019). Diffuse Iris Melanoma : Conservative Treatment with Proton Beam Therapy after Limbal Stem Cell Preservation or Enucleation ?, 396–401.	No popolazione d'interesse. No thickness no diameter.
13	Luyten GP, Mooy CM, Eijkenboom WM, et al. (1995). No Demonstrated Effect of Pre-enucleation Irradiation on Survival of Patients With Uveal Melanoma. American Journal of Ophthalmology, 119(6), 786–791.	No confronto (pre enucleation radiation).
14	Marucci LA., Neukiewicz MA, Nne A, et al. (2011). uveal melanoma recurrence after fractionated proton beam therapy : comparison of survival in patients treated with reirradiation or with enucleation, 79(3), 842–846.	No popolazione d'interesse. No thickness no diameter.
15	Macdonald EC, Cauchi P, Kemp EG. (2008). Proton beam therapy for the treatment of uveal melanoma in Scotland. Br J Ophthalmol. 2011;95(12):1691-5.	Non confronto d'interesse.
16	Ontario Health. Proton beam therapy for cancer in children and adults: a health technology assessment. Ont Health Technol Assess Ser [Internet]. 2021 May;21(1):1–142.	Non confronto d'interesse.
17	Seddon J M, Gragoudas E S, Egan K M, et al. Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma. Ophthalmology. 97(6):769-77.	Dati non estraibili per gruppo.

Caratteristiche degli studi inclusi

Autore (anno)	Disegno di studio	Popolazione (N)	Thickness/ Diameter media (SD)	Età media (SD)	Follow up media (SD)	Overall survival 5 anni (tasso di sopravvivenza)	Recidiva a distanza (malattia metastatica a 5 anni)	Recidiva locale	Preservazione dell'occhio	Acuità visiva
Mosci 2012	Studio retrospettivo	N = 132 pz con melanoma uveale (tumori unilaterali della coroide) Terapia protonica: 70 pz (T3: 59 (84%); T4: 11 (16%)) Enucleazione: 62pz (T3: 36 (58%); T4: 26 (42%))	T. protonica: 9.8 (1.6) mm / 15.2 (2.7) mm Enucleazione: 12 (2.8) mm/ 14.4 (4.5) mm	T. protonica: 62.7 (14.1) anni Enucleazione: 66.7(14.5) anni	T. protonica: 53.4 (29.3) mesi T3: 55.1 (29.2) mesi T4: 44.6 (29.3) mesi Enucleazione: 45.5 (21.6) mesi T3: 43.9 (21.8) mesi T4: 47.6 (21.6) mesi	T. protonica: 46 pz (66%) Enucleazione: 35 pz (56%) T3 ^a : (p = 0,31) T4 ^b : (p = 0,21)	T. protonica: 20 pz (29%) Enucleazione: 28 pz (45%) T3 ^a : (p = 0,27) T4 ^b : (p = 0,51)	FU: 27.7 (29.4) mesi T. protonica: 10 pz (14%)	FU: 5 anni T. protonica: 52 pz (74%)	T. protonica: Baseline: 73% (51/70) degli occhi aveva un BCVA (best-corrected visual acuity) di 0,1 o migliore. BCVA di 0,1 o migliore: 12 mesi: 47,5% (29/61) 24 mesi: 39% (19/49) 36 mesi: 31% (12/39) 48 mesi: 34% (10/29) 60 mesi: 32% (7/22)

Q4

Quesito 4: Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la resezione Ab esterno +brachiterapia rispetto alla brachiterapia con Iodine 125?

Profilo di evidenza

Autore/i: MGL, MC

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la resezione Ab esterno + brachiterapia	brachiterapia con Iodine 125	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Recidiva locale

2 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	serio ^a	nessuno	12/118 (10.2%)	4/206 (1.9%)	OR 6.13 (1.87 a 20.14)	89 più per 1.000 (da 16 più a 266 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
------------------	----------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	----------------	--------------	----------------------------------	--	---------------------	---------

Preservazione dell'occhio (pazienti non hanno avuto enucleazione)

2 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	106/118 (89.8%)	200/206 (97.1%)	OR 0.26 (0.09 a 0.76)	74 meno per 1.000 (da 221 meno a 9 meno)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
------------------	----------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	---------------------	------------

Acuità visiva

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la resezione Ab esterno + brachiterapia	brachiterapia con Iodine 125	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	<p><u>Beckaris 2002</u>: Acuità visiva > 20/200:</p> <p>I: 61.1%</p> <p>C: 5.6% p<0.0009 Acuità visiva > 20/60 I: 33% C: 0%</p> <p><u>Plusari 2007</u>:</p> <p>2-year cumulative incidence of losing 20/70:</p> <p>I: 90% (95%CI, 47-99)</p> <p>C: 89% (95%CI, 62-97).</p> <p>2-years cumulative incidence of losing 20/400:</p> <p>I: 60% (95% CI, 35-77)</p> <p>C: 75% (95% CI, 59-86)</p>			⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE	

Glaucoma neovascolare

2 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	serio ^a	nessuno	5/118 (4.2%)	84/206 (40.8%)	OR 0.05 (0.00 a 0.60)	374 meno per 1.000 (da 115 meno a --)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
------------------	----------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	--------------	----------------	---------------------------------	---	---------------------	------------

Cataratta

2 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	serio ^a	nessuno	49/118 (41.5%)	60/206 (29.1%)	OR 1.67 (0.94 a 2.98)	116 più per 1.000 (da 13 meno a 259 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
------------------	----------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	--	---------------------	------------

Maculopatia da radiazioni

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la resezione Ab esterno + brachiterapia	brachiterapia con iodine 125	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	serio ^{b,c}	nessuno	21/33 (63.6%)	23/54 (42.6%)	OR 2.36 (0.97 a 5.75)	211 più per 1.000 (da 7 meno a 384 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Otticopatia da radiazioni												
1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	serio ^a	nessuno	2/33 (6.1%)	31/54 (57.4%)	OR 0.05 (0.01 a 0.22)	511 meno per 1.000 (da 561 meno a 345 meno)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Overall survival - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Recidiva a distanza (malattia metastatica) - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Preservazione della vista - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Qualità della vita - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Retinopatia da radiazioni - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la resezione Ab esterno + brachiterapia	brachiterapia con Iodine 125	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Distacco retinico sieroso intrattabile - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Spiegazioni

- a. Abbassiamo di un livello per Indirectness perché i pazienti inclusi nello studio hanno una Thickness che varia da 8 a 14 mm, e perché non tutti i pazienti del gruppo di intervento dello studio di Pussari 2007 hanno fatto la resezione Ab esterno più una brachiterapia.
- b. Abbassiamo di un livello per Imprecisione: meno di 100 eventi
- c. Abbassiamo di un livello per imprecisione: intervalli di confidenza molto ampi che vanno da un effetto desiderabile a un effetto indesiderabile.

References

1. Puusaari I, Damato B, Kivelä T. Transscleral local resection versus iodine brachytherapy for uveal melanomas that are large because of tumour height. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 2007.
2. Bechrakis NE, Bornfeld N, Zoller I, Foerster MH. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. Ophthalmology; 2002.

Evidence to Decision Framework

DOMANDA

Dovrebbe la resezione Ab esterno + brachiterapia vs brachiterapia con Iodine 125 essere utilizzato per pazienti con melanoma uveale (popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 thickness <6mm, T3 thickness <12mm (Thickness <12 mm, Diameter <16mm))	
POPULATION:	pazienti con melanoma uveale (popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 thickness <6mm, T3 thickness <12mm (Thickness <12mm, Diameter <16mm))
INTERVENTION:	la resezione Ab esterno + brachiterapia
COMPARISON:	brachiterapia con Iodine 125
MAIN OUTCOMES:	Recidiva locale; Preservazione dell'occhio (pazienti non hanno avuto enucleazione); Acuità visiva; Glaucoma neovascolare; Cataratta; Maculopatia da radiazioni; Otticopatia da radiazioni;

	Overall survival; Recidiva a distanza (malattia metastatica); Preservazione della vista; Qualità della vita; Retinopatia da radiazioni; Distacco retinico sieroso intrattabile
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes ok <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Il melanoma della coroide o uveale presenta una incidenza di circa 0.7 per 100.000 persone-anno tra i soggetti di sesso femminile e di 0.5 tra quelli di sesso maschile con più bassa incidenza tra i soggetti di razza nera ed ispanica; l'incidenza annuale non sembra in incremento negli ultimi anni. Generalmente il melanoma dell'uvea presenta un picco di incidenza tra i 55 e i 65 anni mentre è relativamente raro prima dei 20 anni e dopo i 75. In Italia l'incidenza stimata è di 2-4 casi per milione di persone (1). Per la classificazione viene impiegata quella proposta dal Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) e quella proposta dall'AJCC (settima edizione) che prende in considerazione spessore, diametro maggiore del tumore associato ed eventuale estensione del tumore in altre sedi oculari. Tale classificazione suddivide il tumore primitivo in relazione allo spessore e alla larghezza della base d'impianto. (Associazione Italiana di Oncologia Medica. (2021). Melanoma (AIOM). Disponibile a: https://www.aiom.it/inee-guida-aiom-2021-melanoma/). Le opzioni di trattamento più comuni includono chirurgia, brachiterapia a placche e/o radioterapia (a fasci esterni stereotassica o a particelle, brachiterapia, a contatto). Le chirurgiche includono la resezione locale (endoresezione, chirurgia transclerale, enucleazione) l'enucleazione e l'esenterazione orbitale. La resezione locale può essere ottenuta mediante esoresezione, che comporta la rimozione in blocco del tumore tramite un approccio sclerale, o mediante endoresezione, che è una rimozione frammentaria tramite un approccio vitreoretinico.</p>	
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large 	<p>È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 14 maggio 2022 che ha identificato un totale di 186 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 22 documenti. La selezione degli studi è dettagliata nella figura 1 (Appendice: Flow diagram). Le referenze degli studi</p>	<p>Il Panel sottolinea che i risultati per quanto possono sembrare discordanti, per la direzione dell'effetto, riportano che la resezione ab esterno viene effettuata con l'obiettivo di</p>

<ul style="list-style-type: none"> ● Varies ○ Don't know 	<p>esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'appendice.</p> <p>Infine, sono stati inclusi 2 studi osservazionali retrospettivi (2, 3). Complessivamente gli studi hanno arruolato un totale di 324 pazienti con melanoma uveale, di cui il 36% sottoposti a resezione Ab esterno più brachiterapia e 64% sottoposti a brachiterapia con iodine 125. L'età media dei partecipanti varia da 46 anni a 66 anni. Gli studi inclusi riportano i dati a diversi intervalli di follow-up, da 20 mesi a 63.6 mesi.</p> <p>Il diametro dei tumori dei pazienti sottoposti a resezione Ab esterno più brachiterapia varia da 9.8 a 16 mm, e uno spessore che varia da 8 a 14 mm. Mentre per il gruppo dei pazienti sottoposti a iodio 125 il diametro varia da 7.3 a 16 mm e lo spessore varia da 8.2 a 13.3 mm (Appendice: caratteristiche degli studi inclusi).</p> <p>Gli esiti desiderabili identificati negli studi sono stati:</p>		<p>preservare la funzione visiva, tuttavia, il rischio di recidiva locale appare superiore nei pazienti trattati con resezione ab esterno più brachiterapia.</p>				
	Esiti		Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con brachiterapia con iodine 125	Rischio con la resezione Ab esterno + brachiterapia					
	Recidiva locale	Popolazione in studio	OR 6.13 (1.87 a 20.14)	324 (2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}		
19 per 1.000	108 per 1.000 (36 a 285)						
Preservazione dell'occhio (pazienti non hanno avuto enucleazione)	Popolazione in studio	OR 0.26 (0.09 a 0.76)	324 (2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^a			
971 per 1.000	897 per 1.000 (750 a 962)						
Acuità visiva	Beckaris 2002: Acuità visiva > 20/200: I: 61.1% C: 5.6% p<0.0009 Acuità visiva > 20/60:I: 33% C: 0% Puusari 2007: 2-year cumulative incidence	-	(2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^a			

		<p>of losing 20/70: I: 90% (95%CI, 47-99) C: 89% (95%CI, 62-97).</p> <p>2 -years cumulative incidence of losing 20/400: I: 60% (95% CI, 35-77) C: 75% (95% CI, 59-86)</p>					
Overall survival - non riportato	-	-	-	-	-		
Recidiva a distanza (malattia metastatica) - non riportato	-	-	-	-	-		
Preservazione della vista - non riportato	-	-	-	-	-		
Qualità della vita - non riportato	-	-	-	-	-		
<p>1. Puusaari I, Damato B, Kivelä T. Transscleral local resection versus iodine brachytherapy for uveal melanomas that are large because of tumour height.. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol; 2007.</p> <p>2. Bechrakis NE, Bornfeld N, Zoller I, Foerster MH. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. Ophthalmology; 2002.</p> <p>a. Abbassiamo di un livello per Indirectness perchè i pazienti inclusi nello studio hanno una Thickness che varia da 8 a 14 mm, e perché non tutti i pazienti del gruppo di intervento dello studio di Pussari 2007 hanno fatto la resezione Ab esterno più una brachiterapia.</p>							

	b. Abbassiamo di un livello per Imprecisione: meno di 100 eventi																												
<h3>Undesirable Effects</h3> <p>How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>																													
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 14 maggio 2022 che ha identificato un totale di 186 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 22 documenti. La selezione degli studi è dettagliata nella figura 1 (Appendice: Flow diagram). Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'appendice. Infine, sono stati inclusi 2 studi osservazionali retrospettivi (2, 3). Complessivamente gli studi hanno arruolato un totale di 324 pazienti con melanoma uveale, di cui il 36% sottoposti a resezione Ab esterno più brachiterapia e 64% sottoposti a brachiterapia con Iodine 125. L'età media dei partecipanti varia da 46 anni a 66 anni. Gli studi inclusi riportano i dati a diversi intervalli di follow-up, da 20 mesi a 63.6 mesi. Il diametro dei tumori dei pazienti sottoposti a resezione Ab esterno più brachiterapia varia da 9.8 a 16 mm, e uno spessore che varia da 8 a 14 mm. Mentre per il gruppo dei pazienti sottoposti a Iodio 125 va da 7.3 a 16 mm e uno spessore con una mediana che va da 8.2 a 13.3 mm (Appendice: caratteristiche degli studi inclusi). Gli esiti indesiderabili identificati negli studi sono stati:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">Nº dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con brachiterapia con Iodine 125</th> <th>Rischio con la resezione Ab esterno + brachiterapia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Glaucoma neovascolare</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">OR 0.05 (0.00 a 0.60)</td> <td rowspan="2">324 (2 studi osservazionali)^{1,2}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>408 per 1.000</td> <td>33 per 1.000 (0 a 292)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Cataratta</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">OR 1.67 (0.94 a 2.98)</td> <td rowspan="2">324 (2 studi osservazionali)^{1,2}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa^{a,c}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>291 per 1.000</td> <td>407 per 1.000</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con brachiterapia con Iodine 125	Rischio con la resezione Ab esterno + brachiterapia	Glaucoma neovascolare	Popolazione in studio		OR 0.05 (0.00 a 0.60)	324 (2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}		408 per 1.000	33 per 1.000 (0 a 292)	Cataratta	Popolazione in studio		OR 1.67 (0.94 a 2.98)	324 (2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}		291 per 1.000	407 per 1.000	<p>Il panel decide non tenere conto dei risultati di Maculopatia da radiazioni in quanto il follow up dello studio non permette di trarre delle conclusioni, la durata dei follow up è diversa nei due bracci di trattamento (2,3 anni vs 5,3 anni) e che il dato sulla maculopatia si verifica dopo 3 anni.</p> <p>Per quanto riguarda l'esito cataratta, il panel decide di non considerare il dato perché si tratta di un esito votato come "Importante".</p>
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																			
	Rischio con brachiterapia con Iodine 125	Rischio con la resezione Ab esterno + brachiterapia																											
Glaucoma neovascolare	Popolazione in studio		OR 0.05 (0.00 a 0.60)	324 (2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}																								
	408 per 1.000	33 per 1.000 (0 a 292)																											
Cataratta	Popolazione in studio		OR 1.67 (0.94 a 2.98)	324 (2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}																								
	291 per 1.000	407 per 1.000																											

		(279 a 550)				
Maculopatia da radiazioni	Popolazione in studio		OR 2.36 (0.97 a 5.75)	87 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	
	426 per 1.000	636 per 1.000 (418 a 810)				
Otticopatia da radiazioni	Popolazione in studio		OR 0.05 (0.01 a 0.22)	87 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	
	574 per 1.000	63 per 1.000 (13 a 229)				
Retinopatia da radiazioni - non riportato	-	-	-	-	-	
Distacco retinico sieroso intrattabile - non riportato	-	-	-	-	-	

1. Puusaari I, Damato B, Kivelä T. Transscleral local resection versus iodine brachytherapy for uveal melanomas that are large because of tumour height.. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol; 2007.

2. Bechrakis NE, Bornfeld N, Zoller I, Foerster MH. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. Ophthalmology; 2002.

a. Abbassiamo di un livello per Indirectness perchè i pazienti inclusi nello studio hanno una Thickness che varia da 8 a 14 mm, e perchè non tutti i pazienti del gruppo di intervento dello studio di Pussari 2007 hanno fatto la resezione Ab esterno più una brachiterapia.

b. Abbassiamo di un livello per Imprecisione: meno di 100 eventi

c. Abbassiamo di un livello per imprecisione: intervalli di confidenza molto ampi che vanno da un effetto desiderabile a un effetto indesiderabile.

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?																				
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																		
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa della tipologia di studi considerati (studi osservazionali retrospettivi senza ulteriori limitazioni sul disegno dello studio), per indirectness e imprecisione.</p>																			
Values																				
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?																				
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a 27 Giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 13 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p> <p>Si riporta in questa tabella tutti gli esiti prioritizzati dai membri del panel per questo quesito:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Esiti</th> <th style="width: 20%;">Importanza</th> <th style="width: 30%;">Certezza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recidiva locale</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Preservazione dell'occhio (pazienti non hanno avuto enucleazione)</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^a</td> </tr> <tr> <td>Acuità visiva</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^a</td> </tr> <tr> <td>Glaucoma neovascolare</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Cataratta</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{a,c}</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Importanza	Certezza delle prove (GRADE)	Recidiva locale	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	Preservazione dell'occhio (pazienti non hanno avuto enucleazione)	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^a	Acuità visiva	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^a	Glaucoma neovascolare	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	Cataratta	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}	
Esiti	Importanza	Certezza delle prove (GRADE)																		
Recidiva locale	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}																		
Preservazione dell'occhio (pazienti non hanno avuto enucleazione)	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^a																		
Acuità visiva	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^a																		
Glaucoma neovascolare	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}																		
Cataratta	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}																		

	Maculopatia da radiazioni	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	
	Otticopatia da radiazioni	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	
	Overall survival - non riportato	CRITICO	-	
	Recidiva a distanza (malattia metastatica) - non riportato	CRITICO	-	
	Preservazione della vista - non riportato	IMPORTANTE	-	
	Qualità della vita - non riportato	IMPORTANTE	-	
	Retinopatia da radiazioni - non riportato	CRITICO	-	
	Distacco retinico sieroso intrattabile - non riportato	IMPORTANTE	-	
	<p>a. Abbassiamo di un livello per Indirectness perchè i pazienti inclusi nello studio hanno una Thickness che varia da 8 a 14 mm, e perché non tutti i pazienti del gruppo di intervento dello studio di Pussari 2007 hanno fatto la resezione Ab esterno più una brachiterapia.</p> <p>b. Abbassiamo di un livello per Imprecisione: meno di 100 eventi</p> <p>c. Abbassiamo di un livello per imprecisione: intervalli di confidenza molto ampi che vanno da un effetto desiderabile a un effetto indesiderabile.</p>			
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>				
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA		CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a 27 Giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 13 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>Esistono problemi di accesso nei centri di riferimento ai due interventi su tutto il territorio nazionale.</p>
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a 27 Giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 13 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a 27 Giugno 2022, senza limitazioni di lingua.</p>	<p>Il panel ritiene che l'intervento non sia fattibile in quanto servono expertise specifiche.</p>

<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	La strategia di ricerca ha identificato 13 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.	
---	---	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input checked="" type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

Recommendation

La resezione Ab esterno più brachiterapia non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale (popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 thickness <6mm, T3 thickness <12mm (Thickness <12 mm, Diameter <16mm)) (raccomandazione “condizionata a sfavore”; con una certezza delle prove molto bassa).

Justification

La raccomandazione è giustificata in quanto, con una certezza delle prove molto bassa, il bilancio tra gli effetti risulta a favore del confronto e che l'intervento non è fattibile perché servono expertise specifiche.

Subgroup considerations

Non applicabile.

Implementation considerations

Non applicabile.

Monitoring and evaluation

Non applicabile.

Research priorities

E' auspicabile promuovere ulteriori studi prospettici che implementino le evidenze scientifiche al momento ancora molto scarse in questo settore.

REFERENCES SUMMARY

1. Virgili, G., Gatta, G., Ciccolallo, L., Capocaccia, R., Biggeri, A., Crocetti, E., Lutz, J. M., Paci, E.. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*; Dec 2007.
2. Puusaari I, Damato B, Kivelä T. Transscleral local resection versus iodine brachytherapy for uveal melanomas that are large because of tumour height. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 2007.
3. Bechrakis NE, Bornfeld N, Zoller I, Foerster MH. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. *Ophthalmology*; 2002.

Caratteristiche degli studi esclusi

	Referenza	Motivo di esclusione
1.	Badiyan, S. N., Rao, R. C., Apicelli, A. J., Acharya, S., Verma, V., Garsa, A. A., . . . Harbour, J. W. (2014). Outcomes of iodine-125 plaque brachytherapy for uveal melanoma with intraoperative ultrasonography and supplemental transpupillary thermotherapy. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> , 88(4), 801-805. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.12.014	No intervento
2.	Bechrakis, N. E., Petousis, V., Willerding, G., Krause, L., Wachtlin, J., Stroux, A., & Foerster, M. H. (2010). Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: Local tumour control and metastatic rate. <i>British Journal of Ophthalmology</i> , 94(4), 460-466. doi:10.1136/bjo.2009.162487	No confronto
3.	Biewald, E., Lautner, H., Gök, M., Horstmann, G. A., Sauerwein, W., Flühs, D., & Bornfeld, N. (2017). Endoresection of large uveal melanomas: Clinical results in a consecutive series of 200 cases. <i>British Journal of Ophthalmology</i> , 101(2), 204-208. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307076	No confronto
4.	Caminal, J. M., Mejia, K., Masuet-Aumadell, C., Arias, L., Piulats, J. M., Gutierrez, C., . . . Arruga, J. (2013). Endoresection versus iodine-125 plaque brachytherapy for the treatment of choroidal melanoma. <i>American Journal of Ophthalmology</i> , 156(2), 334-342.e331. doi:10.1016/j.ajo.2013.03.036	No intervento_endoresection
5.	Chang, M. Y., & McCannel, T. A. (2013). Local treatment failure after globe-conserving therapy for choroidal melanoma. <i>British Journal of Ophthalmology</i> , 97(7), 804-811. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302490	No confronto
6.	Damato, B. E., Paul, J., & Foulds, W. S. (1993). Predictive factors of visual outcome after local resection of choroidal melanoma. <i>British Journal of Ophthalmology</i> , 77(10), 616-623. doi:10.1136/bjo.77.10.616	No confronto
7.	Damato, B. E., Paul, J., & Foulds, W. S. (1996). Risk factors for residual and recurrent uveal melanoma after transscleral local resection. <i>British Journal of Ophthalmology</i> , 80(2), 102-108. doi:10.1136/bjo.80.2.102	No confronto

8.	Garcia-Arumi, J., Leila, M., Zapata, M. A., Velázquez, D., Dinares-Fernandez, M. C., Tresserra, F., & Corcostegui, B. (2015). Endoresection technique with/without brachytherapy for management of high posterior choroidal melanoma: Extended follow-up results. <i>Retina</i> , 35(4), 628-637. doi:10.1097/IAE.0000000000000379	No confronto
9.	Hamza H, Elhoussein A. (2018). Choroidal melanoma resection. <i>Middle East Afr J Ophthalmol.</i> 25(2):65-70.	Review narrativa
10.	Longi, M., Houston, S. K., Murray, T. G., Sisk, R. A., Decatur, C. L., Cavalcante, M., & Markoe, A. M. (2013). Microincisional vitrectomy for retinal detachment in I-125 brachytherapy-treated patients with posterior uveal malignant melanoma. <i>Clinical Ophthalmology</i> , 7, 427-435. doi:10.2147/OPHTH.S36413	No confronto
11.	McCannel, T. A., Kamrava, M., Demanes, J., Lamb, J., Bartlett, J. D., Almanzor, R., . . . McCannel, C. A. (2016). 23-Mm Iodine-125 Plaque for Uveal Melanoma: Benefit of Vitrectomy and Silicone Oil on Visual Acuity. <i>Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i> , 254(12), 2461-2467. doi:10.1007/s00417-016-3485-9	No confronto
12.	McCannel, T. A., & McCannel, C. A. (2014). Iodine 125 brachytherapy with vitrectomy and silicone oil in the treatment of uveal melanoma: 1-to-1 matched case-control series. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> , 89(2), 347-352. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.02.021	No confronto
13.	Reichstein, D., & Karan, K. (2019). Endoresection utilizing pars plana vitrectomy for benign and malignant intraocular tumors. <i>Current Opinion in Ophthalmology</i> , 30(3), 151-158. doi:10.1097/ICU.0000000000000561	Review narrativa_endoresection
14.	Relimpio-López, I., Garrido-Hermosilla, A. M., Espejo, F., Gessa-Sorroche, M., Coca, L., Domínguez, B., . . . Terrón, J. A. (2022). Clinical Outcomes after Surgical Resection Combined with Brachytherapy for Uveal Melanomas. <i>Journal of Clinical Medicine</i> , 11(6). doi:10.3390/jcm11061616	Dati non estraibili per gruppo di confronto
15.	Rice, J. C., Stannard, C., Cook, C., Lecuona, K., Myer, L., & Scholtz, R. P. (2014). Brachytherapy and endoresection for choroidal melanoma: A cohort study. <i>British Journal of Ophthalmology</i> , 98(1), 86-91. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304006	No intervento_endoresection
16.	Shah, S. U., Shields, C. L., Bianciotto, C., Emrich, J., Komarnicky, L., & Shields, J. A. (2012). Plaque radiotherapy for residual or recurrent iris melanoma after surgical resection in 32 cases. <i>Ophthalmology</i> , 119(4), 838-842.e832. doi:10.1016/j.ophtha.2011.09.039	No popolazione, no confronto
17.	Süsskind, D., Dürr, C., Paulsen, F., Kaulich, T., & Bartz-Schmidt, K. U. (2017). Endoresection with adjuvant ruthenium brachytherapy for selected uveal melanoma patients – the Tuebingen experience. <i>Acta Ophthalmologica</i> , 95(8), e727-e733. doi:10.1111/aos.13306	No intervento_endoresection
18.	Stoffelns BM, Schoepfer K, Jochem T, Faldum A. (2010). Tumor regression in malignant choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy (TTT) versus ruthenium brachytherapy and sandwich therapy. <i>Klinische</i>	No confronto

	Monatsblätter für Augenheilkunde Internet. 227(4):262-268.	
19.	Caminal JM, Padeón-Pérez N, Arias L, Masuet-Aumatell C, Gutierrez C, Piulats JM, Pera J, Català J, Rubio MJ, Arruga J. (2016). Transscleral resection without hypotensive anaesthesia vs iodine 125 plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma. Eye 30:833-842.	No popolazione (non hanno lo spessore e il diametro di interesse)
20.	Kivela T, Puusaari I, Damato B. (2003). Transscleral resection versus iodine brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness: a matched case-control. Ophthalmology 110(11):2235-2244.	No popolazione (non hanno lo spessore e il diametro di interesse)

Caratteristiche degli studi inclusi

Autore (anno)	Popolazione (N)	Thickness/Diameter	Età media (SD)	Follow up media (SD)/mediana	Overall survival (tasso di sopravvivenza)	Recidiva locale	Preservazione e dell'occhio	Acuità visiva	Glaucoma neovascolare	Cataratta	Maculopatia da radiazioni	Otticopatia da radiazioni
Bechrakis 2002 Studio osservazionale retrospettivo	N= 237 pz melanoma uveale I: Transscleral tumor resection + Ru 106 (n= 85) C: Iodine 125 (n = 152)	Thickness mm Mean height I: 9.3 (2.2) C: 9.2 (1.2) Diameter Mm Mean I: 14.3 (3.2) C: 14.3 (2.7)	I: 47.5 (14.3) anni C: 59.5 (13.4) anni	I: 33.1 (20.0) mesi C: 30.1(17.7) mesi	NR Dato riportato "Tumor related mortality" I: 2 (5.6%) pz C: 2 (11.1%) pz P=0.9	I: 3 pz C: 1 pz	Enucleazione I: 4 (11.1%) pz C: 1 (5.6%) pz P = 0.3	Acuità visiva > 20/200: I: 61.1% C: 5.6% <0.0009 Acuità visiva > 20/60: I: 33% C: 0%	I: 5 (5.6%) pz C: 51 (33.3%) pz p = 0.03	I: 38 (44.4%) pz C: 43 (28%) pz p = 0.03	NR	NR
Puusari 2007 Studio osservazionale retrospettivo	N= 87 pz melanoma uveale I: Transscleral local resection (with or	Thickness mm Median height I: 11 (8.0-14) C: 10.6	I: 46 anni C: 66 anni P= 0.0001	Median I: 2.3 years C: 5.3 years	NR	I: 9 pz C: 3 pz	Enucleazione: I: 8 pz C: 5 pz	>20/70 Baseline: I: 11 pz (33%) C: 18 pz (33%)	Glaucoma solo nel gruppo di controllo: 5-year cumulative	Cataratta al baseline: I: 3 pz (9%) C: 20 pz (37%) 5 years:	** 5-year cumulative incidences I: 63% (95% CI, 34-	*** 5-year cumulative incidences I: 7% (95% CI, 1-19)

ivo	without adjunctive ruthenium brachytherapy (n = 33) C: Iodine 125 (n = 54)	(8.2-13.3) Diameter Mm Median I: 12.5 (9.8-16) C: 14 (7.3-16)		P=0.0004 Kruskal-Wallis test				2-year cumulative incidence of losing 20/70: I: 90% (95%CI, 47-99) C: 89% (95%CI, 62-97). Baseline > 20/400: I: 25 pz (75%) C: 42 pz (78%) 2 -years cumulative incidence of losing 20/400: I: 60% (95% CI, 35-77) C: 75% (95% CI, 59-86)	incidences c: 33 (62%) (95% CI, 45-75)	I: 91% (95% CI, 68-98) of 38 eyes C: 78% (95% CI, 62-88) of 50 phakic eyes Estrazione cataratta: I: 11 pz C: 17 pz	82) C: 43% (95% CI, 22-62)	C: 58% (95% CI, 36-75)
-----	---	---	--	---------------------------------	--	--	--	--	---	--	-----------------------------------	------------------------

Pz: pazienti; I: intervento; C: confronto; NR: non riportato

** Maculopathy, categorised as scarring, macular pucker, cystic macular oedema, or radiation retinopathy (retinal hemorrhages, microaneurysms, microinfarcts, oedema or exudation)

***Optic neuropathy, categorised as radiation papillopathy (oedema, peripapillary splinter haemorrhages or microinfarcts) or optic atrophy.

Q5

Quesito 5: Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la endoresezione + brachiterapia rispetto alla brachiterapia con Iodine 125?

Profilo di evidenza

Autori: MGL, MC

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la endoresezione + brachiterapia	Iodine 125	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Recidiva locale

2 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	molto serio ^a	nessuno	6/49 (12.2%)	23/202 (11.4%)	OR 1.59 (0.55 a 4.60)	56 più per 1.000 (da 48 meno a 258 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
------------------	----------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------------	---------	--------------	----------------	---------------------------------	---	---------------------	------------

Overall survival (tasso di sopravvivenza)

1 ²	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	serio ^c	nessuno	24/27 (88.9%)	43/54 (79.6%)	OR 2.05 (0.52 a 8.06)	93 più per 1.000 (da 126 meno a 173 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	--	---------------------	---------

Recidiva a distanza (metastasi)

1 ²	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	molto serio ^a	nessuno	1/27 (3.7%)	11/54 (20.4%)	OR 0.15 (0.02 a 1.23)	167 meno per 1.000 (da 199 meno a 36 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
----------------	----------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------------	---------	-------------	---------------	---------------------------------	---	---------------------	------------

Acuità visiva

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la endoresezione + brachiterapia	Iodine 125	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	<p><u>Caminal 2013</u></p> <p>Best-corrected visual acuity (BCVA) baseline: >=20/40 I: 66.7% pz vs C: 77.8% pz Final BCVA >= 20/200 I: 22.2% vs C: 35.2% pz P=0.234</p> <p><u>Rice 2014</u></p> <p>Retained vision of 6/18 or better at the end of follow-up: 41% vs C: 35% <= 2/60 I: 8/22 (36%) vs C: 68/142 (48%)</p>			⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE	
Preservazione dell'occhio												
2 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	45/49 (91.8%)	173/202 (85.6%)	OR 1.72 (0.53 a 5.61)	55 più per 1.000 (da 97 meno a 115 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
Neovascular glaucoma												
1 ²	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	molto serio ^b	nessuno	0/27 (0.0%)	5/54 (9.3%)	OR 0.16 (0.01 a 3.07)	77 meno per 1.000 (da 92 meno a 146 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
Distacco retinico												
1 ²	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^{a,d}	molto serio ^b	nessuno	0/27 (0.0%)	1/54 (1.9%)	OR 0.65 (0.03 a 16.45)	6 meno per 1.000 (da 18 meno a 218 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
Qualità della vita - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la endoresezione + brachiterapia	Iodine 125	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Retinopatia da radiazioni - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Maculopatia da radiazioni - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Otticopatia da radiazioni - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Cataratta - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Spiegazioni

- a. Abbassiamo un livello per Indirectness: Endoresezione non combinata con una brachiterapia nello studio di Caminal 2013
- b. Abbassiamo di due livelli per Imprecisione: meno di 100 eventi e IC molto ampi che vanno da effetti desiderabili a indesiderabili
- c. Abbassiamo di un livello per Imprecisione: meno di 100 eventi
- d. Non è specificato il tipo di distacco retinico

References

1. Rice, J. C., Stannard, C., Cook, C., Lecuona, K., Myer, L., & Scholtz, R. P. Brachytherapy and endoresection for choroidal melanoma: A cohort study. *British Journal of Ophthalmology*; 2014.
2. Caminal, J. M., Mejia, K., Masuet-Aumadell, C., Arias, L., Piulats, J. M., Gutierrez, C., Pera, J., Catala, J., Rubio, M., & Arruga, J. Endoresection versus iodine-125 plaque brachytherapy for the treatment of choroidal melanoma. *American Journal of Ophthalmology*; 2013.

Evidence to Decision Framework

DOMANDA

Dovrebbe la endoresezione + brachiterapia vs Iodine 125 essere utilizzato per pazienti con melanoma uveale (popolazione: iris, ciliary body, choroid) T1, T2, T3	
POPULATION:	pazienti con melanoma uveale (popolazione: iris, ciliary body, choroid) T1, T2, T3
INTERVENTION:	la endoresezione + brachiterapia
COMPARISON:	Iodine 125
MAIN OUTCOMES:	Recidiva locale; Overall survival (tasso di sopravvivenza); Recidiva a distanza (metastasi); Acuità visiva; Preservazione dell'occhio; Neovascolar glaucoma; Distacco retinico; Qualità della vita; Retinopatia da radiazioni; Maculopatia da radiazioni; Otticopatia da radiazioni; Cataratta;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>Il melanoma della coroide o uveale presenta una incidenza di circa 0.7 per 100.000 persone-anno tra i soggetti di sesso femminile e di 0.5 tra quelli di sesso maschile con più bassa incidenza tra i soggetti di razza nera ed ispanica; l'incidenza annuale non sembra in incremento negli ultimi anni. Generalmente il melanoma dell'uvea presenta un picco di incidenza tra i 55 e i 65 anni mentre è relativamente raro prima dei 20 anni e dopo i 75. In Italia l'incidenza stimata è di 2-4 casi per milione di persone (1). Per la classificazione viene impiegata quella proposta dal Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) e quella proposta dall'AJCC (settima edizione) che prende in considerazione spessore, diametro maggiore del tumore associato ed eventuale estensione del tumore in altre sedi oculari. Tale classificazione suddivide il tumore primitivo in relazione allo spessore e alla larghezza della base d'impianto. (Associazione Italiana di Oncologia Medica. (2021). Melanoma (AIOM). Disponibile a: https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-melanoma/). Le opzioni di trattamento più comuni</p>	

	<p>includono chirurgia, brachiterapia a placche e/o radioterapia a fasci di particelle. Le opzioni chirurgiche includono la resezione locale, l'enucleazione e l'esenterazione orbitale. La resezione locale può essere ottenuta mediante esoresezione, che comporta la rimozione in blocco del tumore tramite un approccio sclerale, o mediante endoresezione, che è una rimozione frammentaria tramite un approccio vitreo-retinico.</p>																	
<p>Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?</p>																		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 21 giugno 2022 che ha identificato un totale di 213 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 24 documenti. La selezione degli studi è dettagliata nella figura 1 (Appendice: Flow diagram). Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'appendice.</p> <p>Infine, sono stati inclusi 2 studi osservazionali retrospettivi (2, 3). Complessivamente gli studi hanno arruolato un totale di 251 pazienti con melanoma uveale, di cui il 20% sottoposti alla endoresezione e 80% sottoposti a brachiterapia con Iodine 125. Nello studio di Caminal 2013, l'endoresezione non è stata combinata con una brachiterapia.</p> <p>L'età media dei partecipanti varia da 24 anni a 88 anni. Gli studi inclusi riportano i dati a diversi intervalli di follow-up, da 12 mesi a 148 mesi.</p> <p>Il diametro dei tumori dei pazienti sottoposti alla endoresezione varia da 3.4 a 16 mm, e uno spessore che varia da 3 a 10 mm. Mentre per il gruppo dei pazienti sottoposti a iodio 125 il diametro varia da 4.5 a 16 mm e lo spessore varia da 2.5 a 10 mm (Appendice: caratteristiche degli studi inclusi).</p> <p>Gli esiti desiderabili identificati negli studi sono stati:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N₂ dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con Iodine 125</th> <th>Rischio con la endoresezione + brachiterapia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N ₂ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con Iodine 125	Rischio con la endoresezione + brachiterapia								
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N ₂ dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con Iodine 125	Rischio con la endoresezione + brachiterapia																

Recidiva locale	Popolazione in studio		OR 1.59 (0.55 a 4.60)	251 (2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
	114 per 1.000	170 per 1.000 (66 a 371)			
Overall survival (tasso di sopravvivenza)	Popolazione in studio		OR 2.05 (0.52 a 8.06)	81 (1 studio osservazionale) ²	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}
	796 per 1.000	889 per 1.000 (670 a 969)			
Recidiva a distanza (metastasi)	Popolazione in studio		OR 0.15 (0.02 a 1.23)	81 (1 studio osservazionale) ²	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
	204 per 1.000	37 per 1.000 (5 a 239)			
Acuità visiva	<p><u>Caminal 2013</u></p> <p>Best-corrected visual acuity (BCVA) baseline: >=20/40 I: 66.7% pz vs C: 77.8% pz Final BCVA >= 20/200 I: 22.2% vs C: 35.2% pz P=0.234</p> <p><u>Rice 2014</u> Retained vision of 6/18 or better at the end of follow-up: I: 41% vs C: 35% <= 2/60:I: 8/22 (36%) vs C: 68/142 (48%)</p>		-	(2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^a
Preservazione dell'occhio	Popolazione in studio		OR 1.72 (0.53 a 5.61)	251 (2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^a
	856 per 1.000	911 per 1.000 (760 a 971)			

	<table border="1" data-bbox="696 300 1411 411"> <tr> <td>Qualità della vita - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </table> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rice, J. C., Stannard, C., Cook, C., Lecuona, K., Myer, L., & Scholtz, R. P. Brachytherapy and endoresection for choroidal melanoma: A cohort study. <i>British Journal of Ophthalmology</i>; 2014. 2. Caminal, J. M., Mejia, K., Masuet-Aumadell, C., Arias, L., Piulats, J. M., Gutierrez, C., Pera, J., Catala, J., Rubio, M., & Arruga, J. Endoresection versus iodine-125 plaque brachytherapy for the treatment of choroidal melanoma. <i>American Journal of Ophthalmology</i>; 2013. <ol style="list-style-type: none"> a. Abbassiamo un livello per Indirectness: Endoresezione non combinata con una brachiterapia nello studio di Caminal 2013 b. Abbassiamo di due livelli per Imprecisione: meno di 100 eventi e IC molto ampi che vanno da effetti desiderabili a indesiderabili c. Abbassiamo di un livello per Imprecisione: meno di 100 eventi 	Qualità della vita - non riportato	-	-	-	-	-		
Qualità della vita - non riportato	-	-	-	-	-				
<p>Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>									
<p>GIUDIZI</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p> <p>È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 21 giugno 2022 che ha identificato un totale di 213 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 24 documenti. La selezione degli studi è dettagliata nella figura 1 (Appendice: Flow diagram). Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'appendice.</p> <p>Infine, sono stati inclusi 2 studi osservazionali retrospettivi (2, 3). Complessivamente gli studi hanno arruolato un totale di 251 pazienti con melanoma uveale, di cui il 20% sottoposti alla endoresezione e 80% sottoposti a brachiterapia con Iodine 125. Nello studio di Caminal 2013, l'endoresezione non è stata combinata con una brachiterapia.</p> <p>L'età media dei partecipanti varia da 24 anni a 88 anni. Gli studi inclusi riportano i dati a diversi intervalli di follow-up, da 12 mesi a 148 mesi.</p> <p>Il diametro dei tumori dei pazienti sottoposti alla endoresezione varia da 3.4 a 16 mm, e uno spessore che varia da 3 a 10 mm. Mentre per il gruppo dei pazienti sottoposti a Iodio 125 il diametro varia da</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p> <p>Il panel ritiene che i risultati sugli esiti non siano sufficienti per fare una valutazione</p>							

4.5 a 16 mm e lo spessore varia da 2.5 a 10 mm (Appendice: caratteristiche degli studi inclusi).						
Gli esiti desiderabili identificati negli studi sono stati:						
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N ₂ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con iodine 125	Rischio con la endoresezione + brachiterapia				
Neovascolar glaucoma	Popolazione in studio		OR 0.16 (0.01 a 3.07)	81 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	
	93 per 1.000	16 per 1.000 (1 a 239)				
Distacco retinico	Popolazione in studio		OR 0.65 (0.03 a 16.45)	81 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	
	19 per 1.000	12 per 1.000 (1 a 237)				
Retinopatia da radiazioni - non riportato	-	-	-	-	-	
Maculopatia da radiazioni - non riportato	-	-	-	-	-	
Otticopatia da radiazioni - non riportato	-	-	-	-	-	
Cataratta -	-	-	-	-	-	

	<p>non riportato</p> <table border="1" data-bbox="815 293 1415 354"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <ol style="list-style-type: none"> 1. Caminal, J. M., Mejia, K., Masuet-Aumadell, C., Arias, L., Piulats, J. M., Gutierrez, C., Pera, J., Catala, J., Rubio, M., & Arruga, J. Endoresection versus iodine-125 plaque brachytherapy for the treatment of choroidal melanoma. American Journal of Ophthalmology; 2013. <ol style="list-style-type: none"> a. Abbassiamo un livello per Indirectness: Endoresezione non combinata con una brachiterapia nello studio di Caminal 2013 b. Abbassiamo di due livelli per Imprecisione: meno di 100 eventi e IC molto ampi che vanno da effetti desiderabili a indesiderabili c. Non è specificato il tipo di distacco retinico 								
Certainty of evidence									
What is the overall certainty of the evidence of effects?									
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE							
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	<p>Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa della tipologia di studi considerati (studi osservazionali retrospettivi senza ulteriori limitazioni sul disegno dello studio), per indirectness (in uno studio la endoresezione non era stata combinata con brachiterapia) e per imprecisione.</p>								
Values									
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?									
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE							
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a 27 Giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 19 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p> <p>Si riporta in questa tabella tutti gli esiti prioritizzati dai membri del panel per questo quesito:</p>	<p>Il panel ritiene che gli esiti valutati come critici e importante coincidano con quanto richiesto dai pazienti.</p>							

Esiti	Importanza	Certezza delle prove (GRADE)
Recidiva locale	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Overall survival (tasso di sopravvivenza)	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}
Recidiva a distanza (metastasi)	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Acuità visiva	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^a
Preservazione dell'occhio	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^a
Neovascolar glaucoma	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Distacco retinico	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,d}
Qualità della vita - non riportato	IMPORTANTE	-
Retinopatia da radiazioni - non riportato	CRITICO	-
Maculopatia da radiazioni - non riportato	CRITICO	-
Otticopatia da radiazioni - non riportato	CRITICO	-
Cataratta - non riportato	IMPORTANTE	-

	<ul style="list-style-type: none"> a. Abbassiamo un livello per Indirectness: Endoresezione non combinata con una brachiterapia e Thickness > di 6 mm. b. Abbassiamo di due livelli per Imprecisione: meno di 100 eventi e IC molto ampi che vanno dagli eventi desiderabili a indesiderabili c. Abbassiamo di un livello per Imprecisione: meno di 100 eventi d. Non è specificato il tipo di distacco retinico 	
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input checked="" type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a 27 Giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 19 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.	Il panel ritiene che non ci sia impatto in quanto il trattamento è diffuso su tutto il territorio italiano.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a 27 Giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 19 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.	Il panel ritiene che l'intervento sia accettabile in quanto viene considerato adeguato al trattamento della sua patologia.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a 27 Giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 19 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.	Il panel ritiene che l'intervento sia migliorabile in correlazione ai progressi costanti della chirurgia oncologica oculare.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	--	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

L'endoresezione più brachiterapia o la sola brachiterapia con iodine 125 possono essere prese in considerazione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale (popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T1, T2, T3 (raccomandazione "condizionata né a favore né contro dell'intervento"; con una certezza delle prove molto bassa).

Justification

La raccomandazione è giustificata in quanto, con una certezza delle prove molto bassa, il bilancio tra gli effetti risulta né a favore né a sfavore dell'intervento.

Subgroup considerations

Non applicabile.

Implementation considerations

Non applicabile.

Monitoring and evaluation

Non applicabile.

Research priorities

È auspicabile promuovere ulteriori studi prospettici comparativi che implementino le evidenze scientifiche al momento ancora molto scarse in questo ambito.

REFERENCES SUMMARY

1. Virgili, G., Gatta, G., Ciccolallo, L., Capocaccia, R., Biggeri, A., Crocetti, E., Lutz, J. M., Paci, E. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*; Dec 2007.
2. Caminal, J. M., Mejia, K., Masuet-Aumadell, C., Arias, L., Piulats, J. M., Gutierrez, C., Pera, J., Catala, J., Rubio, M., & Arruga, J. Endoresection versus iodine-125 plaque brachytherapy for the treatment of choroidal melanoma. *American Journal of Ophthalmology*; 2013.
3. Rice, J. C., Stannard, C., Cook, C., Lecuona, K., Myer, L., & Scholtz, R. P. Brachytherapy and endoresection for choroidal melanoma: A cohort study. *British Journal of Ophthalmology*; 2014.

Caratteristiche degli studi esclusi

	Referenza	Motivo di esclusione
1.	Bechrakis, N. E., & Foerster, M. H. (2006). Neoadjuvant proton beam radiotherapy combined with subsequent endoresection of choroidal melanomas. <i>International Ophthalmology Clinics</i> , 46(1), 95–107.	No confronto
2.	Beykin, G., Pe'er, J., Hemo, Y., Frenkel, S., & Chowers, I. (2013). Pars plana vitrectomy to repair retinal detachment following brachytherapy for uveal melanoma. <i>British Journal of Ophthalmology</i> , 97(12), 1534–1537.	No confronto
3.	Biewald, E., Lautner, H., Gök, M., Horstmann, G. A., Sauerwein, W., Flühs, D., & Bornfeld, N. (2017). Endoresection of large uveal melanomas: Clinical results in a consecutive series of 200 cases. <i>British Journal of Ophthalmology</i> , 101(2), 204–208.	No confronto
4.	Cassoux, N., Cayette, S., Plancher, C., Lumbroso-Le Rouic, L., Levy-Gabriel, C., Asselain, B., Sastre, X., Couturier, J., Arrufat, S., Piperno-Neumann, S., Dendale, R., Lehoang, P., & Desjardins, L. (2013). Choroidal Melanoma: Does endoresection prevent neovascular glaucoma in patient treated with proton beam irradiation? <i>Retina</i> , 33(7), 1441–1447.	No intervento
5.	Chang, M. Y., & McCannel, T. A. (2013). Local treatment failure after globe-conserving therapy for choroidal melanoma. <i>British Journal of Ophthalmology</i> , 97(7), 804–811.	No confronto
6.	Chia, S. N., Smith, H. B., Hammer, H. M., & Kemp, E. G. (2015). Incidence and indications for pars plana vitrectomy following the treatment of posterior uveal melanomas in Scotland. <i>Eye (Basingstoke)</i> , 29(6), 748–756.	No confronto

7.	Furdova, A., Strmen, P., Waczulikova, I., Chorvath, M., Miron, S., & Slezak, P. (2012). One-day session LINAC-based stereotactic radiosurgery of posterior uveal melanoma. <i>European Journal of Ophthalmology</i> , 22(2), 226–235.	No confronto
8.	Garcia-Arumi, J., Leila, M., Zapata, M. A., Velázquez, D., Dinares-Fernandez, M. C., Tresserra, F., & Corcostegui, B. (2015). Endoresection technique with/without brachytherapy for management of high posterior choroidal melanoma: Extended follow-up results. <i>Retina</i> , 35(4), 628–637.	No confronto
9.	Karkhaneh, R., Chams, H., Amoli, F. A., Riazi-Esfahani, M., Ahmadabadi, M. N., Mansouri, M. R., Nouri, K., & Karkhaneh, A. (2007). Long-term surgical outcome of posterior choroidal melanoma treated by endoresection. <i>Retina</i> , 27(7), 908–914.	No confronto
10.	Kent, D., Noonan, C. P., & Damato, B. E. (1998). Management of Irish patients with intraocular melanoma referred to Liverpool, England. <i>Acta Ophthalmologica Scandinavica</i> , 76(5), 584–588.	No confronto
11.	Kivela T , Puusaari I , Damato B. (2003). Transscleral resection versus iodine brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness: a matched case-control. <i>Ophthalmology</i> 110(11):2235-2244.	No intervento
12.	Konstantinidis, L., Groenewald, C., Coupland, S. E., & Damato, B. (2014). Long-term outcome of primary endoresection of choroidal melanoma. <i>British Journal of Ophthalmology</i> , 98(1), 82–85.	No confronto
13.	Kubiak, I. R., Groenewald, C., Coupland, S. E., & Damato, B. (2016). Core endoresection as neoadjuvant treatment of uveal melanoma. <i>Ocular Oncology and Pathology</i> , 2(2), 91–93.	Case study
14.	McCannel, T. A. (2013). Post-brachytherapy tumor endoresection for treatment of toxic maculopathy in choroidal melanoma. <i>Eye (Basingstoke)</i> , 27(8), 984–988.	No confronto
15.	Querques, G., Bux, A. V., Iaculli, C., & Noci, N. D. (2010). Local resection versus combined local resection and plaque radiotherapy in the treatment of choroidal melanoma. <i>European Journal of Ophthalmology</i> , 20(1), 194–200.	No confronto
16.	Reichstein, D., & Karan, K. (2019). Endoresection utilizing pars plana vitrectomy for benign and malignant intraocular tumors. <i>Current Opinion in Ophthalmology</i> , 30(3), 151–158.	Revisione narrativa
17.	Relimpio-López, I., Garrido-Hermosilla, A. M., Espejo, F., Gessa-Sorroche, M., Coca, L., Domínguez, B., Díaz-Granda, M. J., Ponte, B., Cano, M. J. (2022). Clinical Outcomes after Surgical Resection Combined with Brachytherapy for Uveal Melanomas. <i>Journal of Clinical Medicine</i> , 11(6).	Dati no estraibili per gruppo di confronto

18	Rogers, C., Damato, B., Kumar, I., & Heimann, H. (2014). Intravitreal bevacizumab in the treatment of vasoproliferative retinal tumours. <i>Eye (Basingstoke)</i> , 28(8), 968–973.	No intervento
19	Stüsskind, D., Dürr, C., Paulsen, F., Kaulich, T., & Bartz-Schmidt, K. U. (2017). Endoresection with adjuvant ruthenium brachytherapy for selected uveal melanoma patients – the Tuebingen experience. <i>Acta Ophthalmologica</i> , 95(8), e727–e733.	No confronto
20	Seibel, I., Riechardt, A. I., Heufelder, J., Cordini, D., & Jousen, A. M. (2017). Adjuvant Ab Interno Tumor Treatment After Proton Beam Irradiation. <i>American Journal of Ophthalmology</i> , 178, 94–100.	No confronto
21	Yu, X., Li, X., Xing, Y., Lu, S., Tanumiharjo, S., & Ma, J. (2020). Effectiveness of intravitreal chemotherapy-assisted endoresection in monocular patients with group D retinoblastoma. <i>BMC Cancer</i> , 20(1), 1–7.	No popolazione
22	Zhao, J., Li, Q., Wu, S., Jin, L., Ma, X., Jin, M., Wang, Y., & Gallie, B. (2018). Pars Plana Vitrectomy and Endoresection of Refractory Intraocular Retinoblastoma. <i>Ophthalmology</i> , 125(2), 320–322.	No popolazione

Caratteristiche degli studi inclusi

Autore (anno)	Disegno di studio	Popolazione (N)	Thickness/ Diameter media (SD)/ Median (IQR)	Età media (SD)	Follow up media (SD)	Overall survival (tasso di sopravvivenza)	Recidiva a distanza	Recidiva locale	Preservazione dell'occhio	Acuità visiva	Neovascular glaucoma Distacco retinico**
Caminal 2013	Studio caso-controllo annidato	N = 81 patients with uveal melanomas located close to the optic nerve and/or fovea I: Endoresection *(n=27 pz) C: Iodine 125	Median (IQR) height: I: 7.69 (2.27) C: 6.95 (1.8) Median (IQR): I: 11.0 (2.9) C: 12.5 (2.0)	I: 64.05 anni (15.05) C: 55.99 anni (14.66)	I: 59.37 (33.64) months (range, 12-138 months) C: 70.52 (37.15) months (range, 12-148 months)	I: 24 pz (88.9%) C: 43 pz (79.6%)	Metastasi: I: 1(3.7%) C: 11(20.4%) P=0.053	I: 2 pz (7.4%) C: 1 pz (1.8%) (P =0.256)	I: 24 pz (88.9%) C: 47 pz (87.0%) (P >_ .999).	Best-corrected visual acuity (BCVA) baseline: >=20/40 I: 66.7% pz C: 77.8% pz Final BCVA >= 20/200	Neovascular glaucoma I: 0 C: 5 pz (9.3%) Distacco retinico I: 0 C: 1 pz (1.9%)

		(n=54 pz)								I: 22.2% C: 35.2% pz P=0.234)	
Rice 2014	Studio osservazionale retrospettivo	N = 170 patients choroidal melanoma I: Endoresection *(n=22 pz) C: Iodine 125 (n=148 pz)	Mean height: I: 7.3 mm (range 3.0–10.0) C: 4.9 mm (range 2.5–10.0) Mean: I: 11.2 mm (range 3.4–16.0) C: 10.3 mm (range 4.5–16.0)	I: 53 anni (range 27–80) C: 58 years (range 24–88)	I: 62.4 (7.9–121.8) C: 55.4 (6.6–175.8)	NR Morti per tutte le cause misurate insieme metastasi	NR Metastasi misurata insieme a morti per tutte le cause	I: 4 (18.2%) C: 22 (14.9%)	I: 21 pz C: 126/142 pz	Retained vision of 6/18 or better at the end of follow-up: I: 41% C: 35% <= 2/60: I: 8/22 (36%) C: 68/142 (48%)	NR

Pz: pazienti; I: intervento; C: confronto; NR: non riportato

* Endoresezione non combinata con una brachiterapia

**Non è specificato il tipo di distacco retinico

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la radiocirurgia e la radioterapia stereotassica	brachiterapia con Iodine 125	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Overall Survival (Tasso di sopravvivenza- 5 anni)

1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	46/52 (88.5%)	179/201 (89.1%)	OR 0.94 (0.36 a 2.46)	6 meno per 1.000 (da 145 meno a 62 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	-----------------	---------------------------------	---	---------------	---------

Recidiva a distanza (malattia metastatica)

2 ^{1,2,3}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio*	nessuno	21/116 (18.1%)	32/231 (13.9%)	OR 1.94 (0.67 a 5.64)	99 più per 1.000 (da 41 meno a 337 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
--------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	---	---------------------	---------

Recidiva locale

2 ^{1,2,3}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio*	nessuno	11/116 (9.5%)	17/231 (7.4%)	OR 1.31 (0.40 a 4.25)	21 più per 1.000 (da 43 meno a 179 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
--------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	---	---------------------	---------

Preservazione dell'occhio

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la radiocirurgia e la radioterapia stereotassica	brachiterapia con Iodine 125	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2 ^{1,2,3}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	100/116 (86.2%)	218/231 (94.4%)	OR 0.44 (0.09 a 2.07)	63 meno per 1.000 (da 342 meno a 28 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO

Acuità visiva (Peggioramento di Best corrected visual acuity di 3 o più linee)

1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	31/52 (59.6%)	89/201 (44.3%)	OR 1.86 (1.00 a 3.45)	154 più per 1.000 (da 0 meno a 290 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	----------------	--------------------------	--	---------------------	------------

Qualità della vita - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------------

Cataratta

2 ^{1,2,3}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	76/116 (65.5%)	89/231 (38.5%)	OR 2.04 (1.22 a 3.41)	176 più per 1.000 (da 48 più a 296 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
--------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	----------------	--------------------------	--	---------------------	------------

Glaucoma Neovascolare

2 ^{1,2,3}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio ^a	nessuno	34/116 (29.3%)	16/231 (6.9%)	OR 3.53 (0.31 a 39.61)	139 più per 1.000 (da 47 meno a 677 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
--------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----------------	---------------	---------------------------	---	---------------------	------------

Otticofobia da radiazioni

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la radiocirurgia e la radioterapia stereotassica	brachiterapia con Iodine 125	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio ^a	nessuno	7/52 (13.5%)	20/201 (10.0%)	OR 1.41 (0.56 a 3.53)	35 più per 1.000 (da 41 meno a 181 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Retinopatia da radiazioni												
2 ^{1,2,3}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	82/116 (70.7%)	97/231 (42.0%)	OR 2.58 (0.70 a 9.47)	231 più per 1.000 (da 84 meno a 453 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Maculopatia da radiazioni												
1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	20/52 (38.5%)	47/201 (23.4%)	OR 2.05 (1.07 a 3.91)	151 più per 1.000 (da 12 più a 310 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Distacco retinico sieroso intrattabile - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Spiegazioni

- a. Abbassiamo di due livelli per Imprecisione: meno di 100 eventi e IC molto ampi che vanno da effetti desiderabili a indesiderabili
- b. Abbassiamo di un livello per Imprecisione: IC che vanno dagli eventi desiderabili a indesiderabili

1. Guleser UY , Sarici AM Ucar D Gonen B Sengul Samanci N Ozguroglu M. Comparison of iodine-125 plaque brachytherapy and gamma knife stereotactic radiosurgery treatment outcomes for uveal melanoma patients. Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology; 2022.

2. Krema, H., Heydarian, M., Beiki-Ardakani, A., Weisbrod, D., Xu, W., Simpson, E. R., & Sahgal, A.. A comparison between 125iodine brachytherapy and stereotactic radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma. British Journal of Ophthalmology; 2013.

3. Krema, H., Heydarian, M., Beiki-Ardakani, A., Weisbrod, D., Xu, W., Laperriere, N. J., & Sahgal, A.. Dosimetric and late radiation toxicity comparison between iodine-125 brachytherapy and stereotactic radiation therapy for juxtapapillary choroidal melanoma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics; 2013.

Evidence to Decision Framework

DOMANDA

Dovrebbe la radiochirurgia e la radioterapia stereotassica vs brachiterapia con Iodine 125 essere utilizzato per pazienti con melanoma uveale (popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 all, T3 thickness <12mm (Thickness <12mm, Largest basal diameter <18mm))	
POPULATION:	pazienti con melanoma uveale (popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 all, T3 thickness <12mm (Thickness <12mm, Largest basal diameter <18mm))
INTERVENTION:	la radiochirurgia e la radioterapia stereotassica
COMPARISON:	brachiterapia con Iodine 125
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival (Tasso di sopravvivenza- 5 anni); Recidiva a distanza (malattia metastatica); Recidiva locale; Preservazione dell'occhio; Acuità visiva (Peggioramento di Best corrected visual acuity di 3 o più linee); Qualità della vita ; Cataratta; Glaucoma Neovascolare; Otticopatia da radiazioni; Retinopatia da radiazioni; Maculopatia da radiazioni; Distacco retinico sieroso intrattabile;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	Il melanoma della corioide o uveale presenta una incidenza di circa 0.7 per 100.000 persone-anno tra i soggetti di sesso femminile e di 0.5 tra quelli di sesso maschile con più bassa incidenza tra i soggetti di razza nera ed ispanica; l'incidenza annuale non sembra in incremento negli ultimi anni. Generalmente il melanoma dell'uvea presenta un picco di incidenza tra i 55 e i 65 anni mentre è relativamente raro prima dei 20 anni e dopo i 75. In Italia l'incidenza stimata è di 2-4 casi per milione di persone (1). Per la	

<p>○ Don't know</p>	<p>classificazione viene impiegata quella proposta dal Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) e quella proposta dall'AJCC (settima edizione) che prende in considerazione spessore, diametro maggiore del tumore associato ed eventuale estensione del tumore in altre sedi oculari. Tale classificazione suddivide il tumore primitivo in relazione allo spessore e alla larghezza della base d'impianto. (Associazione Italiana di Oncologia Medica. (2021). Melanoma (AIOM). Disponibile a: https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-melanoma/). Le opzioni di trattamento più comuni includono chirurgia, brachiterapia a placche e/o radioterapia a fasci di particelle. Le opzioni chirurgiche includono la resezione locale, l'enucleazione e l'esenterazione orbitale.</p>	
---------------------	---	--

Desirable Effects
How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

<p>○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know</p>	<p>È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 16 luglio 2022 che ha identificato un totale di 367 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 5 documenti. La selezione degli studi è dettagliata nella figura 1 (Appendice: Flow diagram). Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'appendice.</p> <p>Infine, sono stati inclusi 2 studi osservazionali retrospettivi, riportati in 3 pubblicazioni (2, 3, 4). Complessivamente gli studi hanno arruolato un totale di 347 pazienti con melanoma uveale, di cui il 33% sottoposti alla radiochirurgia o radioterapia stereotassica e 67% sottoposti a brachiterapia con Iodine 125. L'età media dei partecipanti varia da 28 anni a 89 anni. Gli studi inclusi riportano i dati a diversi intervalli di follow-up, da 6 mesi a 118 mesi.</p> <p>Il diametro dei tumori dei pazienti sottoposti alla radiochirurgia o la radioterapia stereotassica varia da 4.7 a 17 mm, e uno spessore che varia da 1.5 a 11 mm. Mentre per il gruppo dei pazienti sottoposti a Iodio 125 il diametro varia da 5 a 16 mm e lo spessore varia da 1.5 a 10 mm (Appendice: caratteristiche degli studi inclusi).</p> <p>Gli esiti desiderabili identificati negli studi sono stati:</p>																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin: 10px auto;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">No dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th>Rischio con brachiterapia con Iodine 125</th> <th>Rischio con la radiochirurgia e la radioterapia stereotassica</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall Survival (Tasso di sopravvivenza-5 anni)</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">OR 0.94 (0.36 a 2.46)</td> <td rowspan="2">253 (1 studio osservazionale)[†]</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>891 per 1.000</td> <td>884 per 1.000 (745 a 952)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Recidiva a distanza (malattia)</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">OR 1.94 (0.67 a</td> <td rowspan="2">347 (2 studi)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>139 per</td> <td>238 per 1.000</td> </tr> </tbody> </table>			Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con brachiterapia con Iodine 125	Rischio con la radiochirurgia e la radioterapia stereotassica	Overall Survival (Tasso di sopravvivenza-5 anni)	Popolazione in studio		OR 0.94 (0.36 a 2.46)	253 (1 studio osservazionale) [†]	⊕⊕○○ Bassa		891 per 1.000	884 per 1.000 (745 a 952)	Recidiva a distanza (malattia)	Popolazione in studio		OR 1.94 (0.67 a	347 (2 studi)	⊕○○○ Molto		139 per	238 per 1.000
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)			Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																		
	Rischio con brachiterapia con Iodine 125	Rischio con la radiochirurgia e la radioterapia stereotassica																											
Overall Survival (Tasso di sopravvivenza-5 anni)	Popolazione in studio		OR 0.94 (0.36 a 2.46)	253 (1 studio osservazionale) [†]	⊕⊕○○ Bassa																								
	891 per 1.000	884 per 1.000 (745 a 952)																											
Recidiva a distanza (malattia)	Popolazione in studio		OR 1.94 (0.67 a	347 (2 studi)	⊕○○○ Molto																								
	139 per	238 per 1.000																											

metastatica)	1.000	(97 a 476)	5.64)	osservazionali) ^{1,2,3}	bassa ^a	
Recidiva locale	Popolazione in studio		OR 1.31 (0.40 a 4.25)	347 (2 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^a	
	74 per 1.000	94 per 1.000 (31 a 252)				
Preservazione dell'occhio	Popolazione in studio		OR 0.44 (0.09 a 2.07)	347 (2 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^b	
	944 per 1.000	881 per 1.000 (601 a 972)				
Acuità visiva (Peggioramento di Best corrected visual acuity di 3 o più linee)	Popolazione in studio		OR 1.86 (1.00 a 3.45)	253 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^c	
	443 per 1.000	596 per 1.000 (443 a 733)				
Qualità della vita - non riportato	-	-	-	-	-	

1. Guleser UY , Sarici AM Ucar D Gonen B Sengul Samanci N Ozguroglu M. Comparison of iodine-125 plaque brachytherapy and gamma knife stereotactic radiosurgery treatment outcomes for uveal melanoma patients. Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology; 2022.

2. Krema, H.,Heydarian,M.,Beiki-Ardakani,A.,Weisbrod,D.,Xu,W.,Simpson,E.R.,& Sahgal,A.. A comparison between 125Iodine brachytherapy and stereotactic radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma. British Journal of Ophthalmology; 2013.

3. Krema, H.,Heydarian,M.,Beiki-Ardakani,A.,Weisbrod,D.,Xu,W.,Laperriere,N.J.,& Sahgal,A.. Dosimetric and late radiation toxicity comparison between iodine-125 brachytherapy and stereotactic radiation therapy for juxtapapillary choroidal melanoma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics; 2013.

	<ul style="list-style-type: none"> a. Abbassiamo di due livelli per Imprecisione: meno di 100 eventi e IC molto ampi che vanno da effetti desiderabili a indesiderabili b. Abbassiamo di un livello per Imprecisione: IC che vanno dagli eventi desiderabili a indesiderabili c. Abbassiamo di un livello per Imprecisione: meno di 200 eventi 	
<p>Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 16 luglio 2022 che ha identificato un totale di 367 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 5 documenti. La selezione degli studi è dettagliata nella figura 1 (Appendice: Flow diagram). Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'appendice. Infine, sono stati inclusi 2 studi osservazionali retrospettivi, riportati in 3 pubblicazioni (2, 3, 4). Complessivamente gli studi hanno arruolato un totale di 347 pazienti con melanoma uveale, di cui il 33% sottoposti alla radiocirurgia o radioterapia stereotassica e 67%</p>	

sottoposti a brachiterapia con Iodine 125. L'età media dei partecipanti varia da 28 anni a 89 anni. Gli studi inclusi riportano i dati a diversi intervalli di follow-up, da 6 mesi a 118 mesi. Il diametro dei tumori dei pazienti sottoposti alla radiocirurgia o radioterapia stereotassica varia da 4.7 a 17 mm, e uno spessore che varia da 1.5 a 11 mm. Mentre per il gruppo dei pazienti sottoposti a Iodio 125 il diametro varia da 5 a 16 mm e lo spessore varia da 1.5 a 10 mm (Appendice: caratteristiche degli studi inclusi). Gli esiti indesiderabili identificati negli studi sono stati:

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con brachiterapia con Iodine 125	Rischio con la radiocirurgia e la radioterapia stereotassica				
Cataratta	Popolazione in studio		OR 2.04 (1.22 a 3.41)	347 (2 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^a	
	385 per 1.000	561 per 1.000 (433 a 681)				
Glaucoma Neovascolare	Popolazione in studio		OR 3.53 (0.31 a 39.61)	347 (2 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^b	
	69 per 1.000	208 per 1.000 (23 a 747)				
Otticopatia da radiazioni	Popolazione in studio		OR 1.41 (0.56 a 3.53)	253 (1 studio osservazionale) ³	⊕○○○ Molto bassa ^b	
	100 per 1.000	135 per 1.000 (58 a 281)				
Retinopatia da radiazioni	Popolazione in studio		OR 2.58 (0.70 a 9.47)	347 (2 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^a	
	420 per 1.000	651 per 1.000 (336 a 873)				

Maculopatia da radiazion	Popolazione in studio		OR 2.05 (1.07 a 3.91)	253 (1 studio osservazionale) ³	⊕○○○ Molto bassa ^a	
	234 per 1.000	385 per 1.000 (246 a 544)				
Distacco retinico sieroso intrattabile - non riportato	-	-	-	-	-	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Krema, H.,Heydarian,M.,Beiki-Ardakani,A.,Weisbrod,D.,Xu,W.,Simpson,E.R.,& Sahgal,A.. A comparison between 125Iodine brachytherapy and stereotactic radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma. British Journal of Ophthalmology; 2013. 2. Krema, H.,Heydarian,M.,Beiki-Ardakani,A.,Weisbrod,D.,Xu,W.,Laperriere,N.J.,& Sahgal,A.. Dosimetric and late radiation toxicity comparison between iodine-125 brachytherapy and stereotactic radiation therapy for juxtapapillary choroidal melanoma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics; 2013. 3. Guleser UY , Sarici AM Ucar D Gonen B Sengul Samanci N Ozguroglu M. Comparison of iodine-125 plaque brachytherapy and gamma knife stereotactic radiosurgery treatment outcomes for uveal melanoma patients. Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology; 2022. <p>a. Abbassiamo di un livello per Imprecisione: meno di 200 eventi b. Abbassiamo di due livelli per Imprecisione: meno di 100 eventi e IC molto ampi che vanno da effetti desiderabili a indesiderabili.</p>						
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	

<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa della tipologia di studi considerati (studi osservazionali retrospettivi senza ulteriori limitazioni sul disegno dello studio), e per imprecisione.</p>																			
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>																				
<p>GIUDIZI</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p> <p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a 16 Luglio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 164 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p> <p>Si riporta in questa tabella tutti gli esiti prioritizzati dai membri del panel per questo quesito:</p> <table border="1" data-bbox="685 754 1433 1300"> <thead> <tr> <th>Esiti</th> <th>Importanza</th> <th>Certezza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall Survival (Tasso di sopravvivenza- 5 anni)</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕⊕○○ Bassa</td> </tr> <tr> <td>Recidiva a distanza (malattia metastatica)</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^a</td> </tr> <tr> <td>Recidiva locale</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^a</td> </tr> <tr> <td>Preservazione dell'occhio</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^a</td> </tr> <tr> <td>Acuità visiva (Peggioramento di Best corrected visual acuity di 3 o più linee)</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^c</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Importanza	Certezza delle prove (GRADE)	Overall Survival (Tasso di sopravvivenza- 5 anni)	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa	Recidiva a distanza (malattia metastatica)	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a	Recidiva locale	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a	Preservazione dell'occhio	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a	Acuità visiva (Peggioramento di Best corrected visual acuity di 3 o più linee)	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^c	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p> <p>Il panel ritiene che gli esiti valutati come critici e importante coincidano con quanto richiesto dai pazienti.</p>
Esiti	Importanza	Certezza delle prove (GRADE)																		
Overall Survival (Tasso di sopravvivenza- 5 anni)	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa																		
Recidiva a distanza (malattia metastatica)	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a																		
Recidiva locale	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a																		
Preservazione dell'occhio	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a																		
Acuità visiva (Peggioramento di Best corrected visual acuity di 3 o più linee)	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^c																		

	Qualità della vita - non riportato	IMPORTANTE	-	
	Cataratta	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^c	
	Glaucoma Neovascolare	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^a	
	Otticopatia da radiazioni	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^a	
	Retinopatia da radiazioni	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^c	
	Maculopatia da radiazioni	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^c	
	Distacco retinico sieroso intrattabile - non riportato	IMPORTANTE	-	
	<p>a. Abbassiamo di due livelli per Imprecisione: meno di 100 eventi e IC molto ampi che vanno da effetti desiderabili a indesiderabili</p> <p>b. Abbassiamo di un livello per Imprecisione: IC che vanno dagli eventi desiderabili a indesiderabili</p> <p>c. Abbassiamo di un livello per Imprecisione: meno di 200 eventi</p>			
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?				
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA			CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a 16 Luglio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 164 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a 16 Luglio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 164 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	(come Q5)
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a 16 Luglio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 164 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	
---	--	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input checked="" type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

La radioterapia stereotassica non dovrebbe essere presa in considerazione per come prima opzione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale (popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T1 all, T2 all, T3 thickness <12mm (Thickness <12mm, Largest basal diameter <18mm)) (raccomandazione "condizionata a sfavore dell'intervento"; con una certezza delle prove molto bassa).

Justification

La raccomandazione è giustificata in quanto, con una certezza delle prove molto bassa, il bilancio tra gli effetti risulta a favore del confronto.

Subgroup considerations

Non applicabile.

Implementation considerations

Non applicabile.

Monitoring and evaluation

Non applicabile.

Research priorities

È auspicabile promuovere ulteriori studi prospettici comparativi che implementino le evidenze scientifiche al momento ancora molto scarse in questo ambito.

REFERENCES SUMMARY

- Virgili, G., Gatta, G., Ciccolallo, L., Capocaccia, R., Biggeri, A., Crocetti, E., Lutz, J. M., Paci, E.. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*; Dec 2007.
- Krema, H., Heydarian, M., Beiki-Ardakani, A., Weisbrod, D., Xu, W., Simpson, E. R., & Sahgal, A.. A comparison between 125Iodine brachytherapy and stereotactic radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma. *British Journal of Ophthalmology*; 2013.
- Krema, H., Heydarian, M., Beiki-Ardakani, A., Weisbrod, D., Xu, W., Laperriere, N. J., & Sahgal, A.. Dosimetric and late radiation toxicity comparison between iodine-125 brachytherapy and stereotactic radiation therapy for juxtapapillary choroidal melanoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*; 2013.
- Guleser UY, Sarici AM Ucar D Gonen B Sengul Samanci N Ozguroglu M. Comparison of iodine-125 plaque brachytherapy and gamma knife stereotactic radiosurgery treatment outcomes for uveal melanoma patients. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology*; 2022.

Caratteristiche degli studi esclusi

	Referenza	Motivo di esclusione
1.	Hawkins, B. S. (2011). Collaborative Ocular Melanoma Study randomized trial of I-125 brachytherapy. <i>Clinical Trials</i> , 8(5), 661–673.	Dati non estraibili
2.	Krema, H., Somani, S., Sahgal, A., Xu, W., Heydarian, M., Payne, D., McGowan, H., Michaels, H., Simpson, E. R., & Laperriere, N. (2009). Stereotactic radiotherapy for treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: 3-Year follow-up. <i>British Journal of Ophthalmology</i> , 93(9), 1172–1176.	No confronto

Caratteristiche degli studi inclusi

Autore (anno)	Disegno di studio	Popolazione (N)	Thickness/ Diameter media (SD)/Median (range)	Età media (SD)/Median (range)	Follow up media (SD)/Median (range)	Overall survival (tasso di sopravvivenza)	Recidiva a distanza (malattia metastatica)	Recidiva locale	Preservazione dell'occhio	Acuità visiva	Cataratta	Glaucoma neovascolare Otticopatia da radiazioni	Retinopatia da radiazioni Maculopatia da radiazioni
Krema 2012, 2013	Studio osservazionale retrospettivo	I: Stereotactic radiation therapy (n=64) C: 125 Iodine brachytherapy (n=30)	Median (range) tumor height (mm): I: 4.2 [1.5-11] C: 4.3 [1.5-9.1] Median	I: 63 [28-89] C: 59 [39-77]	I: 46 [6-118] mesi C: 46 [6-105] mesi	NR	Metastasi dopo 50 mesi: I: 10 (16%) (95%CI, 9%-29%)	I: 4 (7 %) (95%CI, 3-18) C: 3 (11 %) (95% CI, 3-39)	I: 58 pz C: 27 pz	NR	Radiation-induced cataract I: 48 (75%) (95%CI, 59-88)	Glaucoma neovascolare I: 30(47%) (95%CI, 35-62) C: 2 (8%)	Retinopatia da radiazioni I: 57 (89%)(95% CI,78-96)

			(range) tumor base (mm) I: 9.9 [4.7-17] C: 10.0 [6-16]				C: 1 (4%) (95%CI, 1%-25%)				C: 19 (62%) (95%CI, 42-83)	(95%CI, 2-29)	C: 18 (60%) (95%CI, 41-79)
Gulese r 2022	Studio osservazionale retrospettivo	I: gamma knife stereotactic radiosurgery therapy (n=52) C: 125 Iodine brachytherapy (n=201)	I: 8 (5.75-9.85) C: 6.5 (5-10) I: 11.25 (8.87-13.43) C: 12 (10-13)	I: 57.6 (12.6) anni C: 57.5 (13.3)	I: 56 (30-90) mesi C: 45 (30-73) mesi	Tasso di sopravvivenza a 5 anni I: 46 (88%) C: 179 (89%)	Metastasi: I: 11 (21%) C: 31 (15%)	I: 7 (13%) C: 14 (7%)	I: 42 (81%) C: 191 (95%)	* I: 31 (60%) C: 89 (44%)	I: 28 (54%) C: 70 (35%)	Glaucoma neovascolare I: 4 (8%) C: 14 (7%) Otticopatia da radiazioni** I: 7 (13%) C: 20 (10%)	Retinopatia da radiazioni I: 25 (48%) C: 79 (39.3%) Maculopatia di radiazioni I: 20 (38%) C: 47 (23.4%)

Pz: pazienti; I: intervento; C: confronto; NR: non riportato

*Worsening of BCVA three or more lines (on the Snellen chart)

**Radiation optic neuropathy

Q7

Quesito 7: Nei pazienti con melanoma uveale è indicata la radiochirurgia e radioterapia stereotassica rispetto alla enucleazione?

Profilo di evidenza

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la radiochirurgia e la radioterapia stereotassica	l'enucleazione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Qualità della vita (follow up: 4 anni; valutato con: EORTC QLQ-C30 (Mean changes from baseline to Post treatment))												
1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	molto serio ^b	nessuno	65	48	-	MD 0.2 maggiore (3.03 inferiore a 3.43 maggiore)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
Overall survival (tasso di sopravvivenza)												
1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	molto serio ^b	nessuno	35/65 (53.8%)	18/48 (37.5%)	OR 1.94 (0.91 a 4.16)	163 più per 1.000 (da 22 meno a 339 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Recidiva a distanza (malattia metastatica)												
1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	serio ^a	nessuno	17/65 (26.2%)	27/48 (56.3%)	OR 0.28 (0.12 a 0.61)	298 meno per 1.000 (da 429 meno a 123 meno)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Preservazione dell'occhio												
1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	serio ^a	nessuno	Pazienti che non hanno avuto una enucleazione secondaria nel gruppo di I (ISRT): 52 pazienti				⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la radiocirurgia e la radioterapia stereotassica	l'enucleazione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Neovascular glaucoma												
1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	serio ^a	nessuno	8 pazienti del gruppo di intervento hanno avuto un glaucoma neovascolare dopo aver ricevuto il trattamento				⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
Recidiva locale - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Otticopatia da radiazioni - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Maculopatia da radiazioni - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Otticopatia da radiazioni - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Distacco retinico sieroso intrattabile - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Cataratta - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE

Spiegazioni

- a. Abbassiamo di un livello per Indirectness: La popolazione non ha tutti i criteri indicati per questo quesito: Thickness <10 mm and Largest basal diameter <18mm
- b. Abbassiamo due livelli per Imprecision: meno di 400 eventi e IC che vanno da effetti desiderabili a indesiderabili.
- c. Abbassiamo due livelli per Imprecision: meno di 100 eventi e IC che vanno da effetti desiderabili a indesiderabili.
- d. Abbassiamo un livello per Imprecision: meno di 100 eventi

References

1. van Beek, J. G. M., Buitendijk, G. H. S., Timman, R., Muller, K., Luyten, G. P. M., Paridaens, D., Naus, N. C., & Kiliç, E. Quality of life: fractionated stereotactic radiotherapy versus enucleation treatment in uveal melanoma patients. *Acta Ophthalmologica*; 2018.

Evidence to Decision Framework

DOMANDA

Dovrebbe la radiochirurgia e la radioterapia stereotassica vs l'enucleazione essere utilizzato per pazienti con melanoma uveale (popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T3 thickness >12, T4 all (Thickness >10 mm, Largest basal diameter >18mm))	
POPULATION:	pazienti con melanoma uveale (popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T3 thickness >12, T4 all (Thickness >10 mm, Largest basal diameter >18mm))
INTERVENTION:	la radiochirurgia e la radioterapia stereotassica
COMPARISON:	l'enucleazione
MAIN OUTCOMES:	Qualità della vita ; Overall survival (tasso di sopravvivenza); Recidiva a distanza (malattia metastatica); Preservazione dell'occhio ; Neovascular glaucoma; Recidiva locale; Otticopatia da radiazioni; Maculopatia da radiazioni; Otticopatia da radiazioni; Distacco retinico sieroso intrattabile; Cataratta;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?
--

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>Il melanoma della coroide o uveale presenta una incidenza di circa 0.7 per 100.000 persone-anno tra i soggetti di sesso femminile e di 0.5 tra quelli di sesso maschile con più bassa incidenza tra i soggetti di razza nera ed ispanica; l'incidenza annuale non sembra in incremento negli ultimi anni. Generalmente il melanoma dell'uvea presenta un picco di incidenza tra i 55 e i 65 anni mentre è relativamente raro prima dei 20 anni e dopo i 75. In Italia l'incidenza stimata è di 2-4 casi per milione di persone (1). Per la classificazione viene impiegata quella proposta dal Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) e quella proposta dall'AJCC (settima edizione) che prende in considerazione spessore, diametro maggiore del tumore associato ed eventuale estensione del tumore in altre sedi oculari. Tale classificazione suddivide il tumore primitivo in relazione allo spessore e alla larghezza della base d'impianto. (Associazione Italiana di Oncologia Medica. (2021). Melanoma (AIOM). Disponibile a: https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-melanoma/). Le opzioni di trattamento più comuni includono chirurgia, brachiterapia a placche e/o radioterapia a fasci di particelle. Le opzioni chirurgiche includono la resezione locale, l'enucleazione e l'esenterazione orbitale.</p>	
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 20 luglio 2022 che ha identificato un totale di 1522 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 4 documenti. La selezione degli studi è dettagliata nella figura 1 (Appendice: Flow diagram). Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'appendice.</p> <p>Infine, è stato incluso uno studio osservazionale (2) che ha arruolato un totale di 113 pazienti con melanoma uveale, di cui il 58% sottoposti alla radiochirurgia o radioterapia stereotassica e 42% sottoposti alla enucleazione. L'età media dei partecipanti per gruppo è di 67 (12.1) anni per il gruppo radioterapia stereotassica e di 63.3 (12.6 anni) per il gruppo di enucleazione. Il follow up dello studio è di 4 anni.</p> <p>Il diametro dei tumori dei pazienti sottoposti alla radiochirurgia o radioterapia stereotassica ha una media di 11.9 (2.7) mm, e uno spessore di 6 (2.5) mm. Mentre per il gruppo dei pazienti sottoposti alla enucleazione il diametro ha una media di 13.4 (3.9) e lo spessore ha una media di 7.5 (4.3) mm (Appendice: caratteristiche degli studi inclusi).</p> <p>Gli esiti desiderabili identificati negli studi sono stati:</p>	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con l'enucleazione	Rischio con la radiocirurgia o radioterapia stereotassica				
Qualità della vita valutato con: EORTC QLQ-C30 (Mean changes from baseline to Post treatment) follow up: 4 anni	La media qualità della vita era 0	MD 0.2 maggiore (3.03 inferiore a 3.43 maggiore)	-	113 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	
Overall survival (tasso di sopravvivenza)	Popolazione in studio		OR 1.94 (0.91 a 4.16)	113 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c}	
	375 per 1.000	538 per 1.000 (353 a 714)				
Recidiva a distanza (malattia metastatica)	Popolazione in studio		OR 0.28 (0.12 a 0.61)	113 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{b,d}	
	563 per 1.000	265 per 1.000 (134 a 440)				

	<table border="1"> <tr> <td>Preservazione dell'occhio</td> <td>Pazienti che non hanno avuto una enucleazione secondaria nel gruppo di I (fsRT): 52 pazienti</td> <td>-</td> <td>(1 studio osservazionale)¹</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{b,d}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Recidiva locale - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </table>	Preservazione dell'occhio	Pazienti che non hanno avuto una enucleazione secondaria nel gruppo di I (fsRT): 52 pazienti	-	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{b,d}		Recidiva locale - non riportato	-	-	-	-			
Preservazione dell'occhio	Pazienti che non hanno avuto una enucleazione secondaria nel gruppo di I (fsRT): 52 pazienti	-	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{b,d}											
Recidiva locale - non riportato	-	-	-	-											
<p>1. van Beek, J. G. M., Buitendijk, G. H. S., Timman, R., Muller, K., Luyten, G. P. M., Paridaens, D., Naus, N. C., & Kiliç, E. Quality of life: fractionated stereotactic radiotherapy versus enucleation treatment in uveal melanoma patients. <i>Acta Ophthalmologica</i>; 2018.</p> <p>a. Abbassiamo due livelli per Imprecisione: meno di 400 eventi e IC che vanno da effetti desiderabili a indesiderabili.</p> <p>b. Abbassiamo di un livello per Indirectness: La popolazione non ha tutti i criteri indicati per questo quesito: Thickness <10 mm and Largest basal diameter <18mm</p> <p>c. Abbassiamo due livelli per Imprecisione: meno di 100 eventi e IC che vanno da effetti desiderabili a indesiderabili.</p> <p>d. Abbassiamo un livello per Imprecisione: meno di 100 eventi</p>															
<p>Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>															
<p>GIUDIZI</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p> <p>È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 20 luglio 2022 che ha identificato un totale di 1522 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 4 documenti. La selezione degli studi è dettagliata nella figura 1 (Appendice: Flow diagram). Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'appendice. Infine, è stato incluso uno studio osservazionale (2) che ha arruolato un totale di 113 pazienti con melanoma uveale, di cui il 58% sottoposti alla radioterapia stereotassica e 42% sottoposti alla enucleazione. L'età media dei partecipanti per gruppo è di 67 (12.1) anni per il gruppo radioterapia stereotassica e di 63.3 (12.6) anni per il gruppo di enucleazione. Il follow up dello studio è di 4 anni. Il diametro dei tumori dei pazienti sottoposti alla radioterapia stereotassica ha una media di 11.9 (2.7) mm, e uno spessore di 6 (2.5) mm. Mentre per il gruppo dei pazienti sottoposti alla enucleazione il diametro ha una media di</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>													

13.4 (3.9) e lo spessore ha una media di 7.5 (4.3) mm (Appendice: caratteristiche degli studi inclusi). Gli esiti indesiderabili identificati negli studi sono stati:

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con l'enucleazione	Rischio con la radiocirurgia o radioterapia stereotassica				
Neovascular glaucoma	8 pazienti del gruppo di intervento hanno avuto un glaucoma neovascolare dopo aver ricevuto il trattamento		-	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	
Otticopatia da radiazioni - non riportato	-	-	-	-	-	
Maculopatia da radiazioni - non riportato	-	-	-	-	-	
Otticopatia da radiazioni - non riportato	-	-	-	-	-	
Distacco retinico sieroso intrattabile -	-	-	-	-	-	

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="689 288 795 376">non riportato</td> <td data-bbox="795 288 913 376"></td> <td data-bbox="913 288 1032 376"></td> <td data-bbox="1032 288 1106 376"></td> <td data-bbox="1106 288 1234 376"></td> <td data-bbox="1234 288 1339 376"></td> <td data-bbox="1339 288 1422 376"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="689 376 795 485">Cataratta - non riportato</td> <td data-bbox="795 376 913 485">-</td> <td data-bbox="913 376 1032 485">-</td> <td data-bbox="1032 376 1106 485">-</td> <td data-bbox="1106 376 1234 485">-</td> <td data-bbox="1234 376 1339 485">-</td> <td data-bbox="1339 376 1422 485"></td> </tr> </table> <p data-bbox="725 517 1413 735"> 1. van Beek, J. G. M., Buitendijk, G. H. S., Timman, R., Muller, K., Luyten, G. P. M., Paridaens, D., Naus, N. C., & Kiliç, E. Quality of life: fractionated stereotactic radiotherapy versus enucleation treatment in uveal melanoma patients. <i>Acta Ophthalmologica</i>; 2018. a. Abbassiamo di un livello per Indirectness: La popolazione non ha tutti i criteri indicati per questo quesito: Thickness <10 mm and Largest basal diameter <18mm b. Abbassiamo un livello per Imprecisione: meno di 100 eventi </p>	non riportato							Cataratta - non riportato	-	-	-	-	-		
non riportato																
Cataratta - non riportato	-	-	-	-	-											
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?																
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE														
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa della tipologia di studi considerati (studi osservazionali prospettico senza ulteriore limitazioni sul disegno dello studio), per indirectness (la popolazione non ha tutti i criteri indicati nel PICO: Thickness <10 mm, Largest basal diameter <18mm) e per imprecisione.															
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?																
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE														
○ Important uncertainty or variability	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase	Il panel ritiene che gli esiti valutati come critici e importante														

<p>○ Possibly important uncertainty or variability</p> <p>● Probably no important uncertainty or variability</p> <p>○ No important uncertainty or variability</p>	<p>dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a 20 Luglio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 529 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p> <p>Si riporta in questa tabella tutti gli esiti prioritizzati dai membri del panel per questo quesito:</p> <table border="1" data-bbox="689 528 1420 1299"> <thead> <tr> <th>Esiti</th> <th>Importanza</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Qualità della vita valutato con: EORTC QLQ-C30 (Mean changes from baseline to Post treatment) follow up: 4 anni</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^b</td> </tr> <tr> <td>Overall survival (tasso di sopravvivenza)</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{b,c}</td> </tr> <tr> <td>Recidiva a distanza (malattia metastatica)</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{b,d}</td> </tr> <tr> <td>Preservazione dell'occhio</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{b,d}</td> </tr> <tr> <td>Neovascolar glaucoma</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{b,d}</td> </tr> <tr> <td>Recidiva locale - non riportato</td> <td>CRITICO</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Otticopatia da radiazioni - non riportato</td> <td>CRITICO</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Maculopatia da radiazioni - non riportato</td> <td>CRITICO</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Importanza	Certeza delle prove (GRADE)	Qualità della vita valutato con: EORTC QLQ-C30 (Mean changes from baseline to Post treatment) follow up: 4 anni	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^b	Overall survival (tasso di sopravvivenza)	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c}	Recidiva a distanza (malattia metastatica)	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^{b,d}	Preservazione dell'occhio	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^{b,d}	Neovascolar glaucoma	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^{b,d}	Recidiva locale - non riportato	CRITICO	-	Otticopatia da radiazioni - non riportato	CRITICO	-	Maculopatia da radiazioni - non riportato	CRITICO	-	<p>coincidano con quanto richiesto dai pazienti.</p>
Esiti	Importanza	Certeza delle prove (GRADE)																											
Qualità della vita valutato con: EORTC QLQ-C30 (Mean changes from baseline to Post treatment) follow up: 4 anni	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^b																											
Overall survival (tasso di sopravvivenza)	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c}																											
Recidiva a distanza (malattia metastatica)	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^{b,d}																											
Preservazione dell'occhio	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^{b,d}																											
Neovascolar glaucoma	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^{b,d}																											
Recidiva locale - non riportato	CRITICO	-																											
Otticopatia da radiazioni - non riportato	CRITICO	-																											
Maculopatia da radiazioni - non riportato	CRITICO	-																											

	<table border="1"> <tr> <td>Otticopatia da radiazioni - non riportato</td> <td>CRITICO</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Distacco retinico sieroso intrattabile - non riportato</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Cataratta - non riportato</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>-</td> </tr> </table> <p>a. Abbassiamo due livelli per Imprecisione: meno di 400 eventi e IC che vanno da effetti desiderabili a indesiderabili. b. Abbassiamo di un livello per Indirectness: La popolazione non ha tutti i criteri indicati per questo quesito: Thickness <10 mm and Largest basal diameter <18mm c. Abbassiamo due livelli per Imprecisione: meno di 100 eventi e IC che vanno da effetti desiderabili a indesiderabili. d. Abbassiamo un livello per Imprecisione: meno di 100 eventi</p>	Otticopatia da radiazioni - non riportato	CRITICO	-	Distacco retinico sieroso intrattabile - non riportato	IMPORTANTE	-	Cataratta - non riportato	IMPORTANTE	-	
Otticopatia da radiazioni - non riportato	CRITICO	-									
Distacco retinico sieroso intrattabile - non riportato	IMPORTANTE	-									
Cataratta - non riportato	IMPORTANTE	-									
<h3>Balance of effects</h3> <p>Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>											
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE									
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know											
<h3>Equity</h3> <p>What would be the impact on health equity?</p>											
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE									
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a 20 Luglio 2022, senza limitazioni di lingua. La	Il panel ritiene che non ci sia impatto in quanto il trattamento è diffuso su tutto il territorio italiano.									

<ul style="list-style-type: none"> ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>strategia di ricerca ha identificato 529 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	
---	--	--

Acceptability
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a 20 Luglio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 529 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>Il panel ritiene che l'intervento sia accettabile in quanto il paziente privilegia la preservazione dell'occhio.</p>

Feasibility
Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a 20 Luglio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 529 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty	Possibly important	Probably no important	No important			

GIUDIZI							
	or variability	uncertainty or variability	uncertainty or variability	uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

La radioterapia stereotassica dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale (popolazione: (iris, ciliary body, choroid) T3 thickness >12, T4 all (Thickness >10 mm, Largest basal diameter >18mm)) rispetto all'enucleazione (raccomandazione "condizionata a favore dell'intervento"; con una certezza delle prove molto bassa).

Justification

La raccomandazione è giustificata in quanto, con una certezza delle prove molto bassa, il bilancio tra gli effetti risulta a favore dell'intervento, inoltre l'intervento potrebbe essere fattibile e accettabile.

Subgroup considerations

Nessuna.

Implementation considerations

Nessuna.

Monitoring and evaluation

Il panel ritiene utile un registro di patologia nazionale dei casi.

Research priorities

È auspicabile promuovere ulteriori studi prospettici, con popolazioni più omogenea, che implementino le evidenze scientifiche al momento ancora molto scarse in questo settore.

REFERENCES SUMMARY

1. Virgili, G., Gatta, G., Ciccolallo, L., Capocaccia, R., Biggeri, A., Crocetti, E., Lutz, J. M., Paci, E.. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*; Dec 2007.
2. van Beek, J. G. M., Buitendijk, G. H. S., Timman, R., Muller, K., Luyten, G. P. M., Paridaens, D., Naus, N. C., & Kiliç, E. Quality of life: fractionated stereotactic radiotherapy versus enucleation treatment in uveal melanoma patients. *Acta Ophthalmologica*; 2018.

Caratteristiche degli studi esclusi

	Referenza	Motivo di esclusione
1.	Augsburger, J. J., Lauritzen K., Gamel J.W., Lowry J.C, Brady L.W. (1990). Matched group study of preenucleation radiotherapy versus enucleation alone for primary malignant melanoma of the choroid and ciliary body. <i>Am J Clin Oncol (CCT)</i> , 13(5), 382-387.	No intervento
2.	Augsburger, J. J., Schneider, S., Freire, J., & Brady, L. W. (1999). Survival following enucleation versus plaque radiotherapy in statistically matched subgroups of patients with choroidal melanomas: Results in patients treated between 1980 and 1987. <i>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i> , 237(7), 558-567.	Dati non estraibili
3.	Hope-Stone, L., Brown, S. L., Heimann, H., & Damato, B. (2019). Comparison between patient-reported outcomes after enucleation and proton beam radiotherapy for uveal melanomas: a 2-year cohort study. <i>Eye (Basingstoke)</i> , 33(9), 1478-1484.	No confronto

Caratteristiche degli studi inclusi

Autore (anno)	Disegno di studio	Popolazione (N)	Thickness/ Diameter media (SD)	Età media (SD)	Follow up media (SD)	Overall survival (tasso di sopravvivenza)	Recidiva a distanza (malattia metastatica)	Qualità della vita**	Preservazione dell'occhio	Neovascular glaucoma

Van Beek 2018	Studio osservazionale prospettico	N = 113 pz con melanoma uveale I: Non-invasive fractionated stereotactic radiation therapy (fSRT) 65 pz (58%) C: enucleazione 48 pz (42%)	Thickness* I: 6.0 (2.5) mm C: 7.5 (4.3) mm Diameter* I: 11.9 (2.7) mm C: 13.4 (3.9) mm	I: 67 (12.1) C: 63.3 (12.6)	4 anni	I: 35 (54%) C: 18 (38%)	I: 17 (26%) C: 27 (56%)	Mean changes from baseline to Post treatment (4 anni) I: 2.4 (SD=9.1) C: 2.2 (SD=8.3)	pz che non hanno avuto una enucleazione secondaria nel gruppo di I (fSRT): I: 52 pazienti	I: 8 pz
---------------	-----------------------------------	---	---	------------------------------------	--------	--------------------------------	--------------------------------	---	--	---------

Pz: pazienti; I: intervento; C: confronto; NR: non riportato

*Thickness <10 mm and Largest basal diameter <18mm

**EORTC QLQ-C30 (punteggi alti indicano un miglioramento)

Q10

Quesito 10: Nei pazienti con melanoma uveale metastatico (malattia limitata al fegato) è indicato un trattamento locoregionale più terapia sistemica rispetto alla sola terapia sistemica?

Caratteristiche degli studi esclusi

	Referenza	Motivo di esclusione
1.	Abbott A, Doepker M, Kim Y, et al. (2018). Hepatic Progression-free and Overall Survival After Regional Therapy to the Liver for Metastatic Melanoma. <i>Am J Clin Oncol.</i> 41(8): 747–753.	No confronto trattamento locoregionale più terapia sistemica versus la terapia sistemica
2.	Aedo-Lopez V, Gérard C, Boughdad S, et al. (2022). Safety and efficacy of ipilimumab plus nivolumab and sequential selective internal radiation therapy in hepatic and extrahepatic metastatic uveal melanoma. <i>Cancers</i> 14:1162.	No confronto trattamento locoregionale più terapia sistemica versus la terapia sistemica
3.	Akyuz M, Cem Y, Hakan D. (2016). Laparoscopic management of liver metastases from uveal melanoma. <i>Surg Endosc.</i> 30:2567–2571.	Confronta terapia loco regionale versus terapia sistemica
4.	Albert D, Niffenegger A, Willson J. (1992). Treatment of metastatic uveal melanoma: review and recommendations. <i>Survey Of Ophthalmology</i> 36(6):1-10.	No disegno di studio (narrative review)
5.	Alexander H, Hons B, Wen D, et al. (2022). Selective internal radiation therapy for hepatic metastases of uveal melanoma : a systematic review. <i>Br J Radiol.</i> 95:20210200.	No confronto trattamento locoregionale più terapia sistemica versus la terapia sistemica
6.	Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. (2016). Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated With PD-1 and PD-1L Antibodies. <i>Cancer</i> 122(21):3344-3353.	No outcome (Dati non estraibili per gruppo di intervento)
7.	Al-jamal T, Eskelin S, Seppo Pyrhoen et al. (2009). Long-term progression-free survival in metastatic uveal melanoma after chemoimmunotherapy and consolidation thermoablation. <i>Acta Oncol.</i> 48(3):476-9.	No disegno di studio (case report)
8.	Becker J C, Terheyden P, Ka E. (2002). Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine , interferon a , and interleukin 2. <i>British Journal of Cancer</i> 87:840–845.	Confronta terapia loco regionale versus terapia sistemica
9.	Bedikian A, Legha S, Mavligit G. et al. (1995). Treatment of Uveal Melanoma Metastatic to the Liver. <i>Cancer</i> 76(9):1-6.	Confronta terapia loco regionale versus terapia sistemica
10.	Ben-shabat I, Belgrano V, Ny L., Nilsson, J., Lindne, P., Bagge, R. O., & Academy, S. (2016). Long-Term Follow-Up Evaluation of 68 Patients with Uveal Melanoma Liver Metastases Treated with Isolated Hepatic Perfusion. 1327–1334.	No confronto trattamento locoregionale più terapia sistemica versus la terapia sistemica
11.	Blomen C, Kott J, Hartung T, et al. (2021). Combination of immune checkpoint inhibitors and liver-specific therapies in liver-metastatic uveal melanoma: can we thus overcome its high resistance? <i>Cancers</i> 12:6390.	No outcome (Dati non estraibili per gruppo di

		intervento)
12.	Burder K, Gesierich A, Gelbrich G, et al. (2013). Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. <i>Cancer Medicine</i> 2(5): 674–686.	Revisione sistematica (abbiamo guardato le referenze degli studi inclusi)
13.	Carvajal, R. D., Sacco, J. J., Jager, M. J. (2022.). Advances in the clinical management of uveal melanoma. <i>Nat Rev Clin Oncol.</i> 20(2):99-115.	No disegno di studio (narrative review)
14.	Comito, F., Marchese, P. V., Ricci, A. D., & Tober, N. (2021). Systemic and liver-directed therapies in metastatic uveal melanoma : state-of-the-art and novel perspectives. <i>Future Oncol.</i> August 2021	No disegno di studio (narrative review)
15.	Estler A, Artzner C, Bitzer M, et al. (2022). Efficacy and tolerability of chemosaturation in patients with hepatic metastases from uveal melanoma. <i>63(5):577-585.</i>	No confronto trattamento locoregionale più terapia sistemica versus la terapia sistemica
16.	Fiorentini, G., Aliberti, C., Conte, A. D. E. L., Tilli, M., Rossi, S., Ballardini, P., Turrisi, G., & Benea, G. (2009). Intra-arterial Hepatic Chemoembolization (TACE) of Liver Metastases from Ocular Melanoma with Slow-release Irinotecan-eluting Beads . Early Results of a Phase II Clinical Study. 138, 131–137.	No confronto trattamento locoregionale più terapia sistemica versus la terapia sistemica
17.	Frenkel, S., Nir, I., Hendler, K., Lotem, M., Eid, A., Jurim, O., & Pe, J. (2009). Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. 1042–1046.	No confronto trattamento locoregionale più terapia sistemica versus la terapia sistemica
18.	Gonsalves C, Eschelmann D, Adamo R, et al. (2019). A Prospective Phase II trial of radioembolization for treatment of uveal melanoma hepatic metastasis. <i>Radiology</i> 293:223–231.	No confronto trattamento locoregionale più terapia sistemica versus la terapia sistemica
19.	Gonsalves, C. F., Eschelmann, D. J., Adamo, R. D., & Anne, R. (2019). A Prospective Phase II Trial of Radioembolization for Treatment of Uveal Melanoma Hepatic Metastasis. 4.	No disegno di studio (narrative review)
20.	Höppener, D. J., Grünhagen, D. J., Eggermont, A. M. M., & Veldt, A. A. M. Van Der. (2021). An Overview of Liver Directed Local Therapies. 30, 103–123.	No disegno di studio (narrative review)
21.	Hughes, M. S., Zager, J., Faries, M, et al. (2015). Results of a Randomized Controlled Multicenter Phase III Trial of Percutaneous Hepatic Perfusion Compared with Best Available Care for Patients with Melanoma Liver Metastases. <i>Ann Surg Oncol.</i> 23(4):1309-19.	No confronto trattamento locoregionale più terapia sistemica versus la terapia sistemica
22.	Huppert, P. E., Fierlbeck, G., Pereira, P., et al. (2010). Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma. <i>European Journal of Radiology,</i> 74(3), e38–e44.	No confronto trattamento locoregionale più terapia sistemica versus la terapia sistemica
23.	Itchins M, Ascierio P, Menzies A, et al. (2017). A multireferral centre retrospective cohort analysis on the experience in treatment of metastatic uveal melanoma and utilization of sequential liver directed treatment and immunotherapy. <i>Melanoma Research</i> 27:243-250.	No confronto trattamento locoregionale più terapia sistemica versus la terapia sistemica
24.	Kapoor, A., Beniwal, V., Beniwal, S., & Mathur, H. (2016). Management of uveal tract melanoma : A comprehensive review. <i>Journal of the Egyptian National Cancer Institute,</i> 28(2), 65–72. https://doi.org/10.1016/j.jnci.2016.02.003	No disegno di studio (narrative review)
25.	Kaštelan, S., Zimak, D. M., Ivanković, M., et al. (2022). Liver metastasis in uveal melanoma — treatment options and clinical outcome. 27(2).	No disegno di studio

		(narrative review)
26.	Khoja, L., Atenafu, E. G., Suciu, S., et al. (2019). Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks : an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study Original article. 30: 1370:1370–1380.	Revisione sistematica (abbiamo guardato le referenze degli studi inclusi)
27.	Klingenstein, A., Haug, A. R., Zech, C. J., & Schaller, U. C. (2013). Radioembolization as Locoregional Therapy of Hepatic Metastases in Uveal Melanoma Patients. 158–165.	No confronto trattamento locoregionale più terapia sistemica versus la terapia sistemica
28.	Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciu S, et al. (2013). Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. Annals of Oncology 25: 742–746.	Confronta terapia loco regionale versus terapia sistemica
29.	Luke, J. J., Olson, D. J., Allred, J. B., et al. (2020). Randomized phase II trial and tumor mutational spectrum analysis from cabozantinib versus chemotherapy in metastatic uveal melanoma (Alliance A091201). Clin Cancer Res. 26(4), 804–811.	No intervento di interesse
30.	Mariani, P., Almubarak, M. M., Kollen, M., & Wagner, M. (2016). Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma. European Journal of Surgical Oncology, 42(5), 706–712.	No confronto trattamento locoregionale più terapia sistemica versus la terapia sistemica
31.	Modi, S., Gibson, T., Vigneswaran, G., et al. (2022). Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion of melphalan for metastatic uveal melanoma. 103–111.	No confronto trattamento locoregionale più terapia sistemica versus la terapia sistemica
32.	Nathan, P., Cohen, V., Coupland, S., et al. (2015). Uveal Melanoma UK National Guidelines. mber 2014, 2404–2412.	Linea guida (abbiamo guardato le referenze)
33.	Pereira, P. R., Lim, L., Miyamoto, C., et al. (2013). Current and emerging treatment options for uveal melanoma. 1669–1682.	No disegno di studio (narrative review)
34.	Rantala E, Hernberg M, Kivela T. (2019). Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. Melanoma Research 29(6):561-568.	Revisione sistematica (abbiamo guardato le referenze degli studi inclusi)
35.	Rantala, E. S., Hernberg, M. M., Piperno-neumann, S., et al. (2022). Progress in Retinal and Eye Research Metastatic uveal melanoma : The final frontier. 90 (December 2021).	No disegno di studio (narrative review)
36.	Rashid, O. M., Slood, S., & Zager, J. S. (2014). Regional therapy in metastatic melanoma : an update on minimally invasive intraarterial isolated limb infusion and percutaneous hepatic perfusion. 1355–1364.	No disegno di studio (narrative review)
37.	Rivoire M, Kodjikian L, Baldo S, et al. (2005). Treatment of Liver Metastases From Uveal Melanoma. Annals of Surgical Oncology 12(6), 1–7.	Confronta terapia loco regionale versus terapia sistemica
38.	Rossi, E., Croce, M., Reggiani, F., et al. (2021). Uveal Melanoma Metastasis. Cancers 13(5684):1–16.	No disegno di studio (narrative review)
39.	Rowcroft, A., Loveday, B. P. T., Thomson, B. N. J., Banting, S., & Knowles, B. (2020). Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases. International Hepato-Pancreato-Biliary Association, 22(4), 497–505.	Revisione sistematica (abbiamo guardato le referenze degli studi inclusi)
40.	Rozeman EA, Prevoo W, Meier MAJ, Sikorska K, Van TM, van de Wiel BA, van der Wal JE, Mallo HA, Grijpink-Ongering LG, Broeks A, Lalezari F, Reeves J, Warren S, van Thienen JV, van Tinteren H, Haanen JBAG, Kapiteijn E, Blank CU. Phase Ib/II trial testing combined	No confronto trattamento locoregionale

Q11

Quesito 11: Nei pazienti con melanoma uveale metastatico e positività di HLA A 02: 01 è indicato un trattamento con tebentafusp rispetto ad altre terapie sistemiche?

Profilo di evidenza

Autore/i: MGL, MC

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	tebentafusp	altre terapie sistemiche	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall survival (hazard ratio for death) (follow up: 1 anni)												
1 [†]	studi randomizzati	serio*	non importante	non importante	non importante	nessuno	252 partecipanti	126 partecipanti	HR 0.51 (0.37 a 0.71) [Overall survival (hazard ratio for death)]	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
							-	0.0%		-- per 1.000 (da -- a --)		
Progression free survival (hazard ratio for disease progression or death) (follow up: 1 anni)												
1 [†]	studi randomizzati	serio*	non importante	non importante	non importante	nessuno	252 partecipanti	126 partecipanti	HR 0.71 (0.58 a 0.94) [Progression free survival (hazard ratio for disease progression or death)]	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
							-	0.0%		-- per 1.000 (da -- a --)		
Objective Response Rate (defined as complete response or partial response, according to RECIST, version 1.1)												
1 [†]	studi randomizzati	serio*	non importante	non importante	serio*	nessuno	23/252 (9.1%)	6/126 (4.8%)	RR 1.92 (0.80 a 4.59)	44 più per 1.000 (da 10 meno a 171 più)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
Duration of response (months)												
1 [†]	studi randomizzati	serio*	non importante	non importante	non importante	nessuno	Tebentafusp: 9.9 months Altre terapie: 9.7 months				⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	tebentafusp	altre terapie sistemiche	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Disease control (complete response, partial response, or stable disease for ≥12 weeks, according to RECIST, version 1.1)												
1 ¹	studi randomizzati	serio*	non importante	non importante	non importante	nessuno	116/252 (46.0%)	34/126 (27.0%)	RR 1.71 (1.24 a 2.34)	192 più per 1.000 (da 65 più a 362 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
Treatment-Related Adverse Events (Grade ≥3)												
1 ¹	studi randomizzati	serio*	non importante	non importante	non importante	nessuno	109/245 (44.5%)	19/111 (17.1%)	RR 2.60 (1.69 a 4.01)	274 più per 1.000 (da 118 più a 515 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Serious Adverse Events												
1 ¹	studi randomizzati	serio*	non importante	non importante	non importante	nessuno	69/245 (28.2%)	26/111 (23.4%)	RR 1.20 (0.81 a 1.78)	47 più per 1.000 (da 45 meno a 183 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- Abbassiamo di un livello per rischio di bias: alto rischio di performance e detection bias
- Abbassiamo di un livello per Imprecisione: ampi intervalli di confidenza che vanno da un effetto indesiderabili a un effetto desiderabile

References

1.Nathan P, Hassel J,Rutkowski P,et al. Overall survival benefit with tebentafusp in Metastatic uveal melanoma. N Engl J Med; 2021.

Evidence to Decision Framework

DOMANDA

Dovrebbe tebentafusp vs altre terapie sistemiche essere utilizzato per pazienti con melanoma uveale metastatico e positività di HLA A 02: 01	
POPULATION:	pazienti con melanoma uveale metastatico e positività di HLA A 02: 01
INTERVENTION:	tebentafusp
COMPARISON:	altre terapie sistemiche
MAIN OUTCOMES:	Overall survival (hazard ratio for death); Progression free survival (hazard ratio for disease progression or death); Objective Response Rate (defined as complete response or partial response, according to RECIST, version 1.1); Duration of response (months); Disease control (complete response, partial response, or stable disease for ≥12 weeks, according to RECIST, version 1.1); Treatment-Related Adverse Events (Grade ≥3); Serious Adverse Events;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large 	È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 17 gennaio 2023 che ha identificato un totale di 113 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 5 documenti. La selezione degli studi è dettagliata nella figura 1 (Appendice: Flow diagram). Le referenze degli studi	

<p>o Varies o Don't know</p>	<p>esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'appendice.</p> <p>È stato incluso uno studio (1).</p> <p>Lo studio aveva un totale di 378 partecipanti con melanoma uveale metastatico HLA-A*02:01-positivo, e ha confrontato il tebentafusp (n=252) rispetto all'uso di altre terapie sistemiche (pembrolizumab 82%, ipilimumab 13%, or 6% dacarbazine) (N= 126).</p> <p>L'età media dei partecipanti del grupo di intervento è di 64 anni (23–92), e l'età del gruppo di confronto è di 66 anni (25–88).</p> <p>Gli esiti desiderabili identificati negli studi sono stati:</p>																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">Ne dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con altre terapie sistemiche</th> <th>Rischio con tebentafusp</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall survival (hazard ratio for death) follow up: 1 anni</td> <td>Bassa 0 per 1.000</td> <td>NaN per 1.000 (-- a --)</td> <td>HR 0.51 (0.37 a 0.71) [Overall survival (hazard ratio for death)]</td> <td>378 (1 RCT)¹</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Progression free survival (hazard ratio for disease progression or death) follow up: 1</td> <td>Bassa 0 per 1.000</td> <td>NaN per 1.000 (-- a --)</td> <td>HR 0.71 (0.58 a 0.94) [Progression free survival (hazard ratio for disease progression or</td> <td>378 (1 RCT)¹</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Ne dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con altre terapie sistemiche	Rischio con tebentafusp	Overall survival (hazard ratio for death) follow up: 1 anni	Bassa 0 per 1.000	NaN per 1.000 (-- a --)	HR 0.51 (0.37 a 0.71) [Overall survival (hazard ratio for death)]	378 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		Progression free survival (hazard ratio for disease progression or death) follow up: 1	Bassa 0 per 1.000	NaN per 1.000 (-- a --)	HR 0.71 (0.58 a 0.94) [Progression free survival (hazard ratio for disease progression or	378 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)			Effetto relativo (95% CI)	Ne dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti															
	Rischio con altre terapie sistemiche	Rischio con tebentafusp																								
Overall survival (hazard ratio for death) follow up: 1 anni	Bassa 0 per 1.000	NaN per 1.000 (-- a --)	HR 0.51 (0.37 a 0.71) [Overall survival (hazard ratio for death)]	378 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																					
Progression free survival (hazard ratio for disease progression or death) follow up: 1	Bassa 0 per 1.000	NaN per 1.000 (-- a --)	HR 0.71 (0.58 a 0.94) [Progression free survival (hazard ratio for disease progression or	378 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																					

anni			death)]			
Objective Response Rate (defined as complete response or partial response, according to RECIST, version 1.1)	Popolazione in studio		RR 1.92 (0.80 a 4.59)	378 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
	48 per 1.000	91 per 1.000 (38 a 219)				
Duration of response (months)	Tebentafusp: 9.9 months Altre terapie: 9.7 months		-	(1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
Disease control (complete response, partial response, or stable disease for ≥12 weeks, according to RECIST, version 1.1)	Popolazione in studio		RR 1.71 (1.24 a 2.34)	378 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	270 per 1.000	461 per 1.000 (335 a 631)				
<p>1. Nathan P, Hassel J, Rutkowski P, et al. Overall survival benefit with tebentafusp in Metastatic uveal melanoma. N Engl J Med; 2021.</p> <p>a. Abbassiamo di un livello per rischio di bias: alto rischio di performance e detection bias</p> <p>b. Abbassiamo di un livello per Imprecisione: ampi intervalli di confidenza che vanno da un effetto indesiderabili a un effetto desiderabile</p>						

Undesirable Effects																																	
How substantial are the undesirable anticipated effects?																																	
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																												
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane Library fino al 17 gennaio 2023 che ha identificato un totale di 113 documenti bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text un totale di 5 documenti. La selezione degli studi è dettagliata nella figura 1 (Appendice: Flow diagram). Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione sono dettagliati nell'appendice. È stato incluso uno studio (1). Lo studio aveva un totale di 378 partecipanti con melanoma uveale metastatico HLA-A*02:01-positivo, e ha confrontato il tebentafusp (n=252) rispetto all'uso di altre terapie sistemiche (pembrolizumab, ipilimumab, or dacarbazine) (N= 126). L'età media dei partecipanti del gruppo di intervento è di 64 anni (23–92), e l'età del gruppo di confronto è di 66 anni (25–88). Gli esiti indesiderabili identificati negli studi sono stati:</p>				<p>Il panel, nella valutazione degli effetti indesiderabili, ha tenuto in considerazione non soltanto del dato quantitativo ma soprattutto del dato qualitativo, con conseguente assegnazione di giudizio "small".</p>																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con altre terapie sistemiche</th> <th>Rischio con tebentafusp</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Treatment-Related Adverse Events (Grade ≥3)</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 2.60 (1.69 a 4.01)</td> <td rowspan="2">356 (1 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>171 per 1.000</td> <td>445 per 1.000 (289 a 686)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Serious Adverse Events</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.20 (0.81 a 1.78)</td> <td rowspan="2">356 (1 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>234 per 1.000</td> <td>281 per 1.000 (190 a 417)</td> </tr> </tbody> </table>						Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con altre terapie sistemiche	Rischio con tebentafusp	Treatment-Related Adverse Events (Grade ≥3)	Popolazione in studio		RR 2.60 (1.69 a 4.01)	356 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		171 per 1.000	445 per 1.000 (289 a 686)	Serious Adverse Events	Popolazione in studio		RR 1.20 (0.81 a 1.78)	356 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		234 per 1.000	281 per 1.000 (190 a 417)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)			Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																									
	Rischio con altre terapie sistemiche	Rischio con tebentafusp																															
Treatment-Related Adverse Events (Grade ≥3)	Popolazione in studio		RR 2.60 (1.69 a 4.01)	356 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																												
	171 per 1.000	445 per 1.000 (289 a 686)																															
Serious Adverse Events	Popolazione in studio		RR 1.20 (0.81 a 1.78)	356 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																												
	234 per 1.000	281 per 1.000 (190 a 417)																															
<p>1. Nathan P, Hassel J, Rutkowski P, et al. Overall survival benefit with tebentafusp in Metastatic uveal melanoma. N Engl J Med; 2021.</p> <p>a. Abbassiamo di un livello per rischio di bias: alto rischio di performance e</p>																																	

	detection bias	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MODERATA, prevalentemente a causa di rischio di bias (rischio di performance e detection bias).	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 17 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.	Il panel ritiene che gli esiti valutati come critici e importante coincidano con quanto richiesto dai pazienti.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 17 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>Il panel ritiene che l'implementazione dell'intervento probabilmente non dovrebbe creare un impatto sull'equità, a condizione che venga garantito su tutto il territorio nazionale l'accesso al trattamento nei centri di riferimento.</p>
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 17 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>Il panel ritiene che l'intervento sia probabilmente accettabile in quanto il dato atteso di beneficio in termini di outcome rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili, potrebbe compensare l'impegno richiesto al paziente derivante dalla frequenza settimanale della somministrazione.</p>
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 17 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>Il panel ritiene che l'intervento sia fattibile anche se richiede l'implementazione della tipizzazione di HLA. I possibili problemi legati alla frequenza settimanale sono stati ritenuti accettabili in relazione ai bassi numeri attesi di pazienti eleggibili al trattamento.</p>

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

Il tebentafus dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione per il trattamento dei pazienti con melanoma uveale e positività di HLA A 02:01 rispetto alle altre terapie sistemiche (raccomandazione “forte a favore dell’intervento”; con una certezza delle prove moderata).

Justification

La raccomandazione è giustificata in quanto, con una certezza delle prove moderata, il bilancio tra gli effetti risulta a favore dell’intervento, e perché l’intervento potrebbe essere accettabile e fattibile.

Subgroup considerations

Nessuna.

Implementation considerations

È necessario testare tutti i pazienti affetti da melanoma uveale metastatico per HLA A 02:01.

Monitoring and evaluation

Il panel ritiene utile la creazione di un registro nazionale dei casi di melanoma uveale trattati con tebentafusp per valutare in setting “real world” i dati di efficacia e di tollerabilità del trattamento. La creazione di una rete dei centri di eccellenza in cui verrà praticato il trattamento potrebbe anche consentire di eseguire approfondite analisi di health technology assessment.

Research priorities

È auspicabile la creazione di una rete dei centri di eccellenza in cui verrà praticato il trattamento, al fine di poter promuovere ulteriori studi prospettici che implementino le evidenze scientifiche al momento ancora molto scarse.

REFERENCES SUMMARY

1. Nathan P, Hassel J, Rutkowski P, et al. Overall survival benefit with tebentafusp in Metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med*; 2021.

Caratteristiche degli studi esclusi

	Referenza	Motivo di esclusione
1.	Carvajal, R. D., Sacco, J. J., Jager, M. J. (2022.). Advances in the clinical management of uveal melanoma. <i>Nat Rev Clin Oncol.</i> 20(2):99-115.	No disegno di studio (Narrative review)
2.	Fu Y, Xiao W, Mao Y. (2022). Recent advances and challenges in uveal melanoma immunotherapy. <i>Cancers</i> 14:3094.	No disegno di studio (Narrative review)
3.	Rantala, E. S., Hernberg, M. M., Piperno-neumann, S., et al. (2022). Progress in Retinal and Eye Research Metastatic uveal melanoma : The final frontier. 90 (December 2021).	No disegno di studio (Narrative review)
4.	Schank T, Hassel J. (2022). Tebentafusp for the treatment of metastatic uveal melanoma. <i>Future Oncol.</i> 18(11):1303–1311.	No disegno di studio (Narrative review)

Caratteristiche degli studi inclusi

Autore (anno)	Disegno di studio	Popolazione (N)	Età median (range)	Death	Overall survival	Progression-Free Survival	Objective Response Rate	Duration of response Median	Disease control (complete response, partial response, or stable disease for ≥12 weeks)	Treatment-Related Adverse Events	Serious Adverse Events
Nathan 2021	Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study Follow up: 14.1 months	N = 378 patients with metastatic uveal melanoma, HLA-A*02:01–positive Tebentafusp Group	I: 64 years (23-92) C: 66 years (25-88)	At the data cutoff for the first interim analysis: I: 87 C: 63	Estimated overall survival at 1 year: I: 73% (95% CI, 66 to 79)	Estimated progression-free survival I: 31% C: 19% Stratified hazard ratio	I: 9% (95% CI, 6 to 13) C: 5% (95% CI, 2 to 10)	I: 9.9 months C: 9.7 months	I: 46%; 95% CI, 39 to 52 C: 27%; 95% CI, 20 to 36)	Grade ≥3 I: 44% (109/245) C: 17% (19/111)	I: 28% (69/245) C: 23 (26/111)

		(N = 252) Control Group (pembrolizumab, ipilimumab, or dacarbazine) (N = 126)			C: 59% (95% CI, 48 to 67) The estimated median duration of overall survival I: 21.7 months (95% CI, 18.6 to 28.6) C: 16.0 months (95% CI, 9.7 to 18.4), The stratified hazard ratio for death: 0.51 (95% CI, 0.37 to 0.71; P<0.001)	for disease progression or death: 0.73; 95% CI, 0.58 to 0.94; P = 0.01)	-					
--	--	--	--	--	--	---	---	--	--	--	--	--

■ ■ **CONFLITTI DI INTERESSE**

Allegato C

Nome e Cognome: LAURA DONI

Codice Fiscale: DNOLRA72EG3D612L

Titolo di studio: LAUREA IN MEDICINA e CHIRURGIA

Ente/organizzazione SPECIALIZZAZIONE IN ONCOLOGIA di appartenenza:

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA CAREGGI

E-mail: DONI.LAURA @ GMAIL.COM

Argomento/titolo della LG: MELANOMA UVEALE

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

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO DEL PANEL DI ESPERTI IN QUALITÀ DI ONCOLOGO MEDICO

DEDICATO AL TRATTAMENTO DEL MELANOMA INCLUSO UVEALE

IN CENTRO DI RIFERIMENTO PER TALE PATOLOGIA

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Sì No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)

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

Sì No

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (Incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

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

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

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

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego; Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

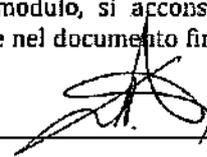
Domande 5-6

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

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

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

Data: 13/01/2022

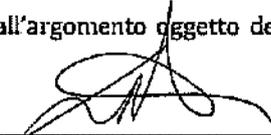
Firma _____ 

DICHIARAZIONE

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

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

Data: 13/01/2022

Firma _____ 

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

Data: 13/01/2022

Firma _____ 

Nome e Cognome: MICHELA CINQUINI

Codice Fiscale: CNQMH279D41FZ050

Titolo di studio: BIOSTATISTICO

Ente/organizzazione di appartenenza:

ISTITUTO DI RICERCA FARMACOLOGICHE MARCONI IIRCCS

E-mail: cinquini@marconipharma.it

Argomento/titolo della LG: MELANOMA UVEALE

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

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO DELL'EVIDENCE REVIEW TEAM

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Sì No

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

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust a holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Sì No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Sì No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Sì No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Sì No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

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

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

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

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Noma della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego; Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

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

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

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

Data: 17/01/2022

Firma Richardo Crespi

DICHIARAZIONE

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

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

Data: 17/01/2022

Firma Richardo Crespi

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

Data: 17/01/2022

Firma Richardo Crespi

Nome e Cognome: EMILIO BALESTRAZZI

Codice Fiscale: BLSMLE41T18A662J

Titolo di studio: LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Ente/organizzazione LIBERO PROFESSIONISTA di appartenenza:

E-mail: ebalestrazzi41@fmail.com

Argomento/titolo della LG: _____

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

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO DEL PANEL DI ESPERTI IN QUALITÀ
DI OFTALMOLOGO

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

- 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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

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

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

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

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

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

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

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

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

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

Data: ^{ROMA} 18/01/2022

Firma Luca Beltrami

DICHIARAZIONE

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

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

Data: ^{ROMA} 18/01/2022

Firma Luca Beltrami

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

Data: ^{ROMA} 18/01/2022

Firma Luca Beltrami

Nome e Cognome: Vanna Chiarion Sileni

Codice Fiscale: CHRVNN54C44A435E

Titolo di studio: Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Oncologia,

Ente/organizzazione **di** **appartenenza:**

Veneto Institute of Oncology, IOV-IRCCS, Padova

E-mail: vanna.chiarion @ iov.veneto.it

Argomento/titolo della LG: Melanoma uveale

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

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

membro del panel di esperti in qualità di oncologo medico dedicato al trattamento del melanoma, incluso uveale, in centro di riferimento della Regione Veneto per tale patologia

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Sì No

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

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospenso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

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

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

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

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

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

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

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

Data: 13/01/2022

Firma 

DICHIARAZIONE

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

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

Data: 13/01/2022

Firma 

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

Data: 13/01/2022

Firma 

Nome e Cognome: MARIEN GONZALEZ LORENZO

Codice Fiscale: GNZMRN78D55Z614C

Titolo di studio: PSICOLOGIA

Ente/organizzazione di appartenenza:

ISTITUTO MARIO NEGRI IRCCS

E-mail: MARIEN.GONZALEZ.LOR^{RENZO}@MARIONEGGRI.IT

Argomento/titolo della LG: MELANOMA UVEALE

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

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO DELL'EVIDENCE REVIEW TEAM

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Sì No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)

Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Sì No

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospenso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

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

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

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

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o Istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a Impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

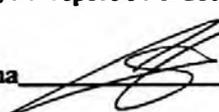
Domande 5-6

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

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

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

Data: 14/01/2021

Firma 

DICHIARAZIONE

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

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

Data: 14/01/2021

Firma 

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

Data: 14/01/2021

Firma 

Nome e Cognome: MARIA ANTONIETTA BLASI

Codice Fiscale: BLSMNT52462A881Q

Titolo di studio: LAUREA MEDICINA E CHIRURGIA

Ente/organizzazione di appartenenza:

UNIVERSITA' CATTOLICA
manisambrotto. b. Bal@unicatt.it
 E-mail: @

Argomento/titolo della LG: MELANOMA UVEALE

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

- Esempi:
 Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.
 Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.
 Membro dell'Evidence Review Team
 Developer
 Referee
 Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO PANEL DI ESPERTI IN QUALITÀ
di ONCOLOGO SCULARE

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

- 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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

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

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Sì No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Sì No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Sì No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Sì No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

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

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

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

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

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

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

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

Data: 12/1/2022

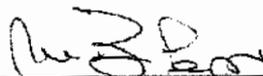
Firma 

DICHIARAZIONE

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

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

Data: 12/1/2022

Firma 

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

Data: 12/1/2022

Firma 

Nome e Cognome: EDUARDO MIDEA
Codice Fiscale: M IN RI 55 T 15 # 8 23 G
Titolo di studio: LAUREA MEDICINA e CHIRURGIA
Ente/organizzazione UNIVERSITA' DI PADOVA **appartenenza:**
E-mail: eduardo.midea@unipd.it
Argomento/titolo della LG: MELANOMA UVEALE

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

Esem pi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

ESPERTO ONCOLOGO OCULARE (OPHTALMOLOGO)

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Si No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)

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

Si No

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

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

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

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

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

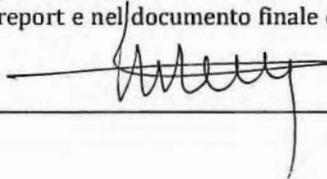
Domande 5-6

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

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

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

Data: 12/01/2022

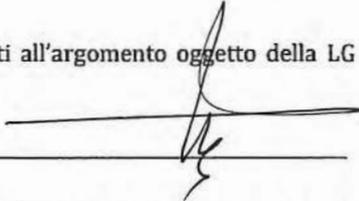
Firma _____ 

DICHIARAZIONE

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

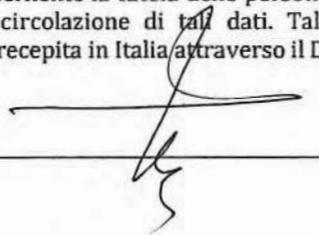
Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 12/01/2022

Firma _____ 

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

Data: 12/01/2022

Firma _____ 

Nome e Cognome: CINZIA MAZZINI

Codice Fiscale: MZZCN257C49A390Y

Titolo di studio: LAUREA

Ente/organizzazione di appartenenza:

AOU Coreggi

E-mail: Cinzia.mazzini@umifi.it

Argomento/titolo della LG: MELANOMA UVEALE

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

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO DEL PANEL

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)

Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Si No

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

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

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

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

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

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

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

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

Data: 12/1/2022

Firma

DICHIARAZIONE

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

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

Data: 12/1/2022

Firma

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

Data: 12/1/2022

Firma

Nome e Cognome: Veronica Andrea Fittipaldo

Codice Fiscale: FTTVNC68B68Z600W

Titolo di studio: laurea magistrale in Programmazione e gestione delle politiche e dei servizi sociali

Ente/organizzazione **di** **appartenenza:**
Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS

E-mail: veronicaandrea.fittipaldo @ marionegri.it

Argomento/titolo della LG: Melanoma uveale

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

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Membro del gruppo metodologico

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Sì No

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

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Sì No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Sì No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Sì No

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

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Sì No

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Sì No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Sì No

6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Sì No

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? Sì No

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Sì No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

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

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

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

Data: 12/01/2022

Firma Jessica S. Filippello

DICHIARAZIONE

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

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

Data: 12/01/2022

Firma Jessica S. Filippello

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

Data: 12/01/2022

Firma Jessica S. Filippello

Nome e Cognome: DANIELA MASSI
 Codice Fiscale: MISSNL69E05H501Y
 Titolo di studio: PROFESSORE ORDINARIO

Ente/organizzazione UNIVERSITÀ DI FIRENZE di appartenenza:

E-mail: daniela @ massi @ UNIFI. IT

Argomento/titolo della LG: Melanoma UVEALE

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

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO DEL PANEL

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Sì No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)

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

Sì No

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

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

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si No

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

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Si No

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Si No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Si No

6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? (non applicabile nella fase di selezione pubblica) Si No

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? Si No

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
<p>Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria.</p> <p>Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.</p>	<p>Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.</p>	<p>Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro</p>	<p>Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo</p>	<p>Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.</p>

Domande 5-6

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

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

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

Data: 15,01,2022

Firma _____

DICHIARAZIONE

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

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

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

Data: 15,01,2022

Firma _____

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

Data: 15,01,2022

Firma _____

Nome e Cognome: CARLO MOSCI

Codice Fiscale: MSC CRL 60 B26 D 969 P

Titolo di studio: LAUREA MEDICINA CHIRURGIA - SPECIALIZZ. OFTALMOLOGIA

Ente/organizzazione E.O. OSPEDALI GALLIERA GENOVA di appartenenza:

E-mail: CARLO.MOSCI @ GALLIERA.IT

Argomento/titolo della LG: MELANOMA UVEALE

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

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Sì No

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

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

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

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si No

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

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Si No

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Si No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Si No

6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? (non applicabile nella fase di selezione pubblica) Si No

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? Si No

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico / dipendente ASL / terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

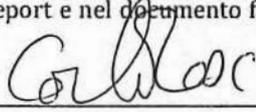
Domande 5-6

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

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

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

Data: 13/1/22

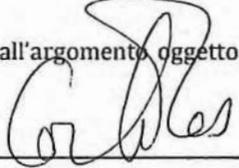
Firma 

DICHIARAZIONE

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

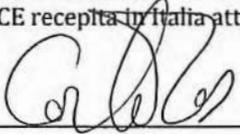
Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 13/1/22

Firma 

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

Data: 13/1/22

Firma 

Nome e Cognome: Luca Tagliaferri

Codice Fiscale: TGL LCU 79 T 06B519V

Titolo di studio: Medico

Ente/organizzazione Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS di appartenenza:

E-mail: luca.tagliaferri@policlinicogemelli.it@

Argomento/titolo della LG: Melanoma Uveale

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

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Membro del panel di esperti

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Sì No

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

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Sì No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Sì No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Sì No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Sì No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

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

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

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

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

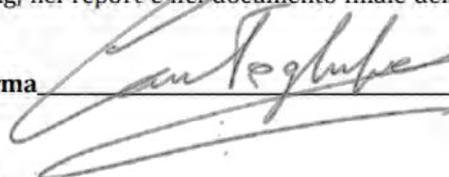
Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

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

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

Data: 12 / 1 / 22

Firma



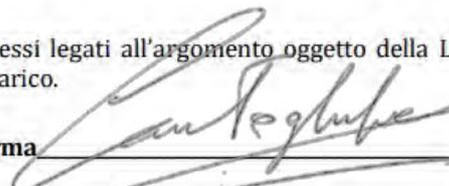
DICHIARAZIONE

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

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

Data: 12 / 01 / 2022

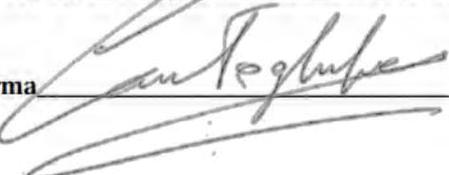
Firma



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

Data: 12 / 01 / 2022

Firma



Nome e Cognome: Giulio Vicini

Codice Fiscale: VCNGLI88B21D403U

Titolo di studio: Laurea magistrale in Medicina e Chirurgia

Ente/organizzazione di appartenenza:
Dipartimento NEUROFARBA, Università degli Studi di Firenze

E-mail: giulio.vicini @ gmail.com

Argomento/titolo della LG: Linee guida AIOM Melanoma uveale

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

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Membro del Panel in qualità di oftalmologo

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

- 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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

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

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

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

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

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

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

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

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

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

Data: 20 / 03 / 2024

Firma Giulio Vicini

DICHIARAZIONE

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

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

Data: 20 / 03 / 2024

Firma Giulio Vicini

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

Data: 20 / 03 / 2024

Firma Giulio Vicini

Nome e Cognome: Alessandra Balestrazzi

Codice Fiscale: BLSLSN68R71F284U

Titolo di studio: Laurea in Medicina e Chirurgia , specializzazione in Oftalmologia

Ente/organizzazione AIMO di appartenenza:

E-mail: alessandrabalestrazzi2@gmail.com

Argomento/titolo della LG: Melanoma uveale

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

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Membro del panel in qualità di oftalmologo

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

- 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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

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

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

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

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

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

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

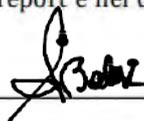
Domande 5-6

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

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

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

Data: 04 / 01 / 2022

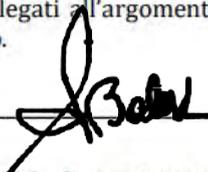
Firma  _____

DICHIARAZIONE

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

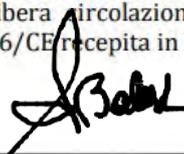
Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 04 / 01 / 2022

Firma  _____

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

Data: 04/01/2022

Firma  _____

Nome e Cognome: Luca Menabuoni

Codice Fiscale: MNBLCU56D06D612C

Titolo di studio: Laurea in medicina e chirurgia

Ente/organizzazione _____ di _____ appartenenza:

E-mail: luca.menabuoni @ Tin.it

Argomento/titolo della LG: _____

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

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Membro del panel organizzativo -

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Sì No

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

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No
X

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

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

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

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

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

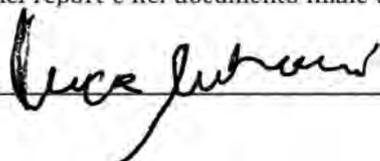
Domande 5-6

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

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

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

Data: 10/05/2022

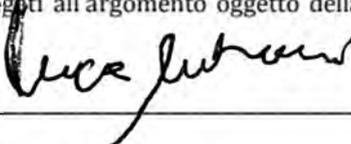
Firma 

DICHIARAZIONE

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

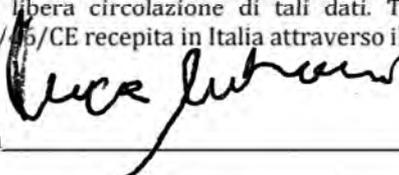
Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 10 mag, 2022

Firma 

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

Data: 10 mag, 2022

Firma 

Nome e Cognome: SANNINO new frame
 Codice Fiscale: 811102830484126D
 Titolo di studio: medico-chirurgo - oftalmologo
 Ente/organizzazione di appartenenza: Fondazione Policlinico A. Gemelli
 E-mail: marco.panno_san@gmail.com
 Argomento/titolo della LG: — Neovasc. uveale —

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

Esempi:

- Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.
- Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.
- Membro dell'Evidence Review Team
- Developer
- Referee
- Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Panel di esperti in qualità di oftalmologo (ovale oculare)

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Si No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)

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

Si No

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

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

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

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

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

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

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

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

Data: 8/4/2024

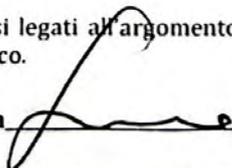
Firma 

DICHIARAZIONE

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

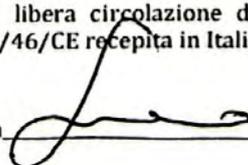
Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 8/4/2024

Firma 

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

Data: 8/4/2024

Firma 

Nome e Cognome: MONICA MARIA PAGURA
 Codice Fiscale: PGLMCM70BS9F027G
 Titolo di studio: LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA
SPECIALE IN OFTALMOLOGIA
 Ente/organizzazione di appartenenza: FONDAZIONE POLICLINICO GEMELLI IRCCS
monicamaria.pagura@polinicogemelli.it
 E-mail: monicamaria.pagura@polinicogemelli.it

Argomento/titolo della LG: _____

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

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO DEL PANEL DI ESPERTI IN QUALITÀ
DI ONCOLOGO OCULARE

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Sì No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)

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

Sì No

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Sì No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Sì No

4. 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?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Sì No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Sì No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

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

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

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

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria: Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Ripartire il nome della società, azienda, ente per il qua e si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

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

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

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

Data: 8/4/24

Firma



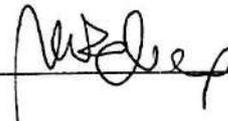
DICHIARAZIONE

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

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

Data: 8/4/24

Firma



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

Data: 8/4/24

Firma



Nome e Cognome: ERNESTO ROSSI
 Codice Fiscale: RSSRST85D11C034D
 Titolo di studio: LAUREA, SPECIALIZZAZIONE, DOTTORATO DI RICERCA
 Ente/organizzazione di appartenenza: FONDAZIONE POLICUNICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS.
 E-mail: ernesto.rossi@policlinicogemelli.it
 Argomento/titolo della LG: MELANOMA UVEALE

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

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO DEL PANEL DI ESPERTI IN QUALITÀ DI ONCOLOGO MEDICO.

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

- 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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

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

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

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

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

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

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b	IMMUNOCORE	ME MEDESIMO	OCCASIONALE € 1860 LORDI	NON ATTUALE SET. 2023
1b	IMMUNOCORE	ME MEDESIMO	OCCASIONALE € 775	NON ATTUALE NOV. 2023
1b	IMMUNOCORE	ME MEDESIMO	OCCASIONALE € 1466,25 NON PERCEPITI	GEN. 2024
2a *	IMMUNOCORE	ENTE LAVORATIVO DI APPARTENENZA	NON QUANTIFICABILE	ATTUALE

* PRINCIPAL INVESTIGATOR STUDIO CLINICO SU MELANOMA CUTANEO.

Domande 5-6

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

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

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

Data: ___/___/___

Firma _____

DICHIARAZIONE

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

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

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

Data: 29/03/2024

Firma E. Fossi

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

Data: 29/03/2024

Firma E. Fossi

Nome e Cognome: GIOVANNI SCHINTARI

Codice Fiscale: SCHGNN72G23F842K

Titolo di studio: LAUREA - SPECIALIZZAZIONE - DOTTORATO

Ente/organizzazione UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO CUORE - FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO di MODENA appartenenza: PROSSIMO GIUSEPPE IRCCI

E-mail: GIOVANNI.SCHINTARI@POLICLINICO.GP.MO.IT

Argomento/titolo della LG: MELANOMA UVEALE

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

- Esempi:
 Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.
 Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.
 Membro dell'Evidence Review Team
 Developer
 Referee
 Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO DEL PANEL DI ESPERTI IN QUALITÀ DI ONCOLOGO MEDICO

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

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

1. IMPIEGO E CONSULENZA

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

- 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 con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

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

3. INVESTIMENTI

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

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

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

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

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

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

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

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b	IMMUNOCORF	NE KRASSIMO	1 LAVORO OCCASIONALE	NON ATTUALE SET. 2023
2a *	IMMUNOCORF	ENTE LAVORATIVO DI APPARTENENZA	NON QUANTIFICABILE	ATTUALE

* SUB INVESTIGATOR STUDIO CLINICO SU MELANOMA CUTANEO

Domande 5-6

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

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

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

Data: ___/___/___

Firma _____

DICHIARAZIONE

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

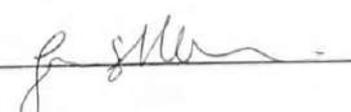
Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 29/03/2024

Firma 

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

Data: 29/03/2024

Firma 

■ ■ DICHIARAZIONI

Allegato D



Io sottoscritto, Dott. ssa Alessandra Balestrazzi, Presidente e Legale Rappresentante di AIMO Associazione Italiana Medici Oculisti

dichiaro

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

In fede

Dott. ssa Alessandra Balestrazzi
Presidente AIMO



Io sottoscritto, Dott. ssa Alessandra Balestrazzi, Presidente e Legale Rappresentante di AIMO Associazione Italiana Medici Oculisti

dichiaro

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

In fede

Dott. ssa Alessandra Balestrazzi
Presidente AIMO