



2024/1381

24.5.2024

REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) 2024/1381 DELLA COMMISSIONE

del 23 maggio 2024

che stabilisce, a norma del regolamento (UE) 2021/2282 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie, norme procedurali per l'interazione durante la preparazione e l'aggiornamento delle valutazioni cliniche congiunte dei medicinali per uso umano a livello di Unione, lo scambio di informazioni in merito a tale preparazione e tale aggiornamento e la partecipazione a queste ultime attività, nonché modelli per tali valutazioni cliniche congiunte

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

visto il regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2021, relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE⁽¹⁾, in particolare l'articolo 15, paragrafo 1, lettere a) e c), l'articolo 25, paragrafo 1, lettera b), e l'articolo 26, paragrafo 1,

considerando quanto segue:

- (1) Il regolamento (UE) 2021/2282 stabilisce un quadro di sostegno e procedure per la cooperazione tra gli Stati membri in materia di tecnologie sanitarie a livello di Unione e istituisce il gruppo di coordinamento degli Stati membri per la valutazione delle tecnologie sanitarie («gruppo di coordinamento»).
- (2) A norma dell'articolo 15 del regolamento (UE) 2021/2282, la Commissione è tenuta a stabilire norme procedurali dettagliate per l'attuazione degli articoli da 8 a 14 del medesimo regolamento per quanto riguarda la realizzazione e l'aggiornamento delle valutazioni cliniche congiunte. In particolare, a norma dell'articolo 15, paragrafo 1, lettere a) e c), del regolamento (UE) 2021/2282, la Commissione è tenuta ad adottare norme procedurali dettagliate per la cooperazione, in particolare tramite scambio di informazioni, con l'Agenzia europea per i medicinali in merito alla preparazione e all'aggiornamento delle valutazioni cliniche congiunte dei medicinali e per l'interazione, inclusa la tempistica, con e tra il gruppo di coordinamento, i suoi sottogruppi e gli sviluppatori di tecnologie sanitarie, i pazienti, gli esperti clinici e gli altri pertinenti esperti, durante le valutazioni cliniche congiunte e gli aggiornamenti.
- (3) Inoltre, a norma dell'articolo 3, paragrafo 7, lettere d), e) e g), di tale regolamento, il gruppo di coordinamento è tenuto ad adottare ulteriori norme per la realizzazione delle valutazioni cliniche congiunte, vale a dire orientamenti metodologici sulle attività congiunte, l'iter procedurale dettagliato e la tempistica per le valutazioni cliniche congiunte e per gli aggiornamenti delle valutazioni cliniche congiunte, come pure orientamenti sulla nomina di valutatori e co-valutatori per le valutazioni cliniche congiunte.
- (4) Al fine di garantire che le relazioni di valutazione clinica congiunta siano della massima qualità scientifica, l'articolo 8, paragrafo 6, e l'articolo 11, paragrafo 4, del regolamento (UE) 2021/2282 prevedono la partecipazione di pazienti, esperti clinici e altri pertinenti esperti alle valutazioni cliniche congiunte. A norma dell'articolo 25, paragrafo 1, lettera b), del regolamento (UE) 2021/2282, la Commissione è tenuta ad adottare, previa consultazione di tutti i portatori di interessi pertinenti, norme procedurali generali sulla selezione e la consultazione delle organizzazioni di portatori di interessi e dei pazienti, degli esperti clinici e degli altri pertinenti esperti nell'ambito delle valutazioni cliniche congiunte a livello dell'Unione. Sulla base di tali norme il gruppo di coordinamento, a norma dell'articolo 3, paragrafo 7, lettera j), del regolamento (UE) 2021/2282, è tenuto a garantire un'adeguata partecipazione delle organizzazioni di portatori di interessi e degli esperti alle sue attività.
- (5) A norma dell'articolo 26, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2021/2282, la Commissione è tenuta ad adottare il formato e i modelli dei fascicoli contenenti informazioni, dati, analisi e altre evidenze che devono essere forniti dagli sviluppatori di tecnologie sanitarie per le valutazioni cliniche congiunte, come pure delle relazioni sulle valutazioni cliniche congiunte e delle relazioni di sintesi sulle valutazioni cliniche congiunte. Il presente regolamento stabilisce tali formati e modelli per garantire un approccio uniforme alla presentazione delle evidenze fornite dagli sviluppatori di tecnologie sanitarie al gruppo di coordinamento e delle informazioni contenute nelle relazioni di valutazione clinica congiunta.

(1) GU L 458 del 22.12.2021, pag. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj>.

- (6) Al fine di concedere tempo sufficiente per una valutazione clinica congiunta di elevata qualità, tale valutazione clinica dovrebbe iniziare contemporaneamente alla procedura centralizzata di cui al regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽²⁾, vale a dire all'atto della conferma, da parte dell'Agenzia europea per i medicinali, della presentazione di una domanda valida di autorizzazione all'immissione in commercio conformemente al medesimo regolamento o di variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente conformemente al regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione ⁽³⁾. È pertanto opportuno esigere che lo sviluppatore di tecnologie sanitarie trasmetta alla Commissione, che svolge le funzioni di segretariato del gruppo di coordinamento («segretariato HTA»), le informazioni necessarie allo sviluppo dell'ambito di valutazione di cui all'articolo 8, paragrafo 6, del regolamento (UE) 2021/2282 («ambito di valutazione») nello stesso momento in cui lo sviluppatore di tecnologie sanitarie presenta all'Agenzia europea per i medicinali una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente.
- (7) La valutazione clinica congiunta di un medicinale a norma del regolamento (UE) 2021/2282 è effettuata parallelamente alla procedura centralizzata di cui al regolamento (CE) n. 726/2004 e il gruppo di coordinamento è tenuto ad approvare la relazione di valutazione clinica congiunta entro 30 giorni dall'adozione di una decisione della Commissione che rilascia un'autorizzazione all'immissione in commercio per tale medicinale. La valutazione clinica congiunta deve essere interrotta, ad esempio, quando una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente è ritirata o quando il risultato della procedura centralizzata è negativo per la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente. Il gruppo di coordinamento dovrebbe pertanto essere informato della presentazione di domande valide di autorizzazione all'immissione in commercio e di variazione dei termini di autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti per i medicinali che rientrano nell'ambito di applicazione del regolamento (UE) 2021/2282, come pure di aggiornamenti sulle fasi della procedura centralizzata, comprese modifiche del calendario previsto.
- (8) L'ambito di valutazione si basa sulle indicazioni terapeutiche del medicinale. Al fine di consentire al sottogruppo sulle valutazioni cliniche congiunte («sottogruppo JCA») di aggiornare l'ambito di valutazione ove ritenuto opportuno, pur conservando la separazione delle rispettive competenze del gruppo di coordinamento e dell'Agenzia europea per i medicinali, l'Agenzia europea per i medicinali dovrebbe pertanto informare il segretariato HTA in merito a quesiti sostanziali o questioni in sospeso che potrebbero incidere sulle indicazioni terapeutiche proposte dal richiedente per il medicinale oggetto di una valutazione clinica congiunta.
- (9) Il valutatore e il co-valutatore e il sottogruppo JCA dovrebbero avere un accesso tempestivo alla bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e alla relazione di valutazione di cui, rispettivamente, all'articolo 9, paragrafo 4, lettere a) ed e), del regolamento (CE) n. 726/2004.
- (10) A norma dell'articolo 28, lettera h), del regolamento (UE) 2021/2282, il segretariato HTA è tenuto ad agevolare la cooperazione, in particolare tramite lo scambio di informazioni con l'Agenzia europea per i medicinali, in merito alle attività congiunte di cui agli articoli da 7 a 22 del regolamento (UE) 2021/2282 relative ai medicinali, compresa la condivisione di informazioni riservate. Lo scambio di informazioni pertinenti a casi concreti di valutazioni cliniche congiunte e di aggiornamenti delle valutazioni cliniche congiunte dovrebbe pertanto avvenire tramite il segretariato HTA. Il segretariato HTA dovrebbe garantire che tutte le informazioni da esso ricevute, non appena pervenute, siano comunicate al gruppo di coordinamento, ai suoi pertinenti sottogruppi e/o al valutatore e al co-valutatore, a seconda dei casi.
- (11) Lo sviluppatore di tecnologie sanitarie dovrebbe essere informato dell'inizio di una valutazione clinica congiunta, delle fasi di tale valutazione e del suo aggiornamento, come pure del suo riavvio a norma dell'articolo 10, paragrafo 7, del regolamento (UE) 2021/2282. Lo sviluppatore di tecnologie sanitarie dovrebbe inoltre essere informato della decisione del gruppo di coordinamento di includere l'aggiornamento della valutazione clinica congiunta nel suo programma di lavoro annuale, a norma dell'articolo 14 del regolamento (UE) 2021/2282.

⁽²⁾ Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali (GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>).

⁽³⁾ Regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari (GU L 334 del 12.12.2008, pag. 7, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/oj>).

- (12) È necessario stabilire norme procedurali generali per la selezione dei pazienti, degli esperti clinici e degli altri pertinenti esperti da consultare durante la valutazione clinica congiunta. La selezione dovrebbe iniziare il prima possibile ogniqualvolta il gruppo di coordinamento, tramite il segretariato HTA, viene informato della futura presentazione di domande di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali di cui all'articolo 7, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2021/2282.
- (13) L'obiettivo del sottogruppo JCA dovrebbe essere selezionare pazienti, esperti clinici e altri pertinenti esperti che hanno la competenza richiesta nel settore terapeutico della valutazione clinica congiunta a livello europeo o internazionale. Tali esperti dovrebbero essere consultati durante la valutazione clinica congiunta.
- (14) Al fine di garantire che partecipino alle valutazioni cliniche congiunte in maniera indipendente, trasparente e scevra da conflitti di interessi, i pazienti, gli esperti clinici e gli altri pertinenti esperti dovrebbero essere selezionati e partecipare alle valutazioni cliniche congiunte solo dopo che la Commissione è giunta a una conclusione in merito ai loro conflitti di interessi, conformemente alle norme di cui all'articolo 5 del regolamento (UE) 2021/2282 e alle norme procedurali generali adottate ai sensi dell'articolo 25, paragrafo 1, lettera a), del medesimo regolamento. Alle valutazioni cliniche congiunte dovrebbero partecipare solo i pazienti, gli esperti clinici e gli altri pertinenti esperti che abbiano firmato un accordo di riservatezza.
- (15) Il sottogruppo JCA dovrebbe offrire alle organizzazioni dei pazienti, alle organizzazioni degli operatori sanitari e alle società cliniche e scientifiche l'opportunità di fornire i loro contributi sulle valutazioni cliniche congiunte.
- (16) Per raggiungere l'obiettivo di far sì che, durante lo sviluppo dell'ambito di valutazione, le esigenze degli Stati membri si traducano nel minor numero possibile di insiemi di parametri per la valutazione clinica congiunta in termini di popolazione di pazienti, intervento, comparatori ed esiti di salute, il valutatore, assistito dal co-valutatore, dovrebbe preparare una proposta di ambito di valutazione sulla cui base gli Stati membri possano esprimere le proprie esigenze.
- (17) Al fine di garantire che l'ambito di valutazione sia inclusivo e rifletta le esigenze degli Stati membri, la proposta di ambito di valutazione preparata dal valutatore, assistito dal co-valutatore, dovrebbe essere condivisa con i membri del sottogruppo JCA. Tali membri dovrebbero consultare le autorità nazionali e i portatori di interessi conformemente alle norme procedurali del rispettivo Stato membro.
- (18) La Commissione dovrebbe stabilire norme procedurali al fine di garantire che l'ambito di valutazione sia sviluppato nel rispetto del diritto ad una buona amministrazione e tenendo conto delle informazioni fornite dallo sviluppatore di tecnologie sanitarie e dei contributi ricevuti dai pazienti, dagli esperti clinici e dagli altri pertinenti esperti.
- (19) L'articolo 10, paragrafo 1, e l'articolo 11, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (UE) 2021/2282 stabiliscono la tempistica per le valutazioni cliniche congiunte dei medicinali con riferimento a quella applicabile alla procedura centralizzata di cui al regolamento (CE) n. 726/2004. La Commissione dovrebbe fissare i termini per il completamento dell'ambito di valutazione e delle bozze delle relazioni di valutazione clinica congiunta da parte del sottogruppo JCA. Tali termini dovrebbero fare riferimento alle fasi principali della procedura centralizzata e rispettare i termini generali di cui al regolamento (UE) 2021/2282. Nei casi in cui non si applica l'articolo 11, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (UE) 2021/2282, la Commissione dovrebbe fissare tali termini con l'obiettivo di migliorare l'accesso tempestivo dei pazienti alle tecnologie sanitarie.
- (20) Per contribuire alla completezza e all'elevata qualità del fascicolo, come pure all'agevole realizzazione della valutazione clinica congiunta, allo sviluppatore di tecnologie sanitarie dovrebbe essere data la possibilità di chiedere una riunione esplicativa dell'ambito di valutazione con il sottogruppo JCA.
- (21) La Commissione dovrebbe fissare termini tali da concedere allo sviluppatore di tecnologie sanitarie tempo sufficiente per preparare e trasmettere il fascicolo per la valutazione clinica congiunta del medicinale. La Commissione dovrebbe stabilire norme che prevedono la possibilità di prorogare il termine per la trasmissione del fascicolo in casi giustificati, senza tuttavia superare il termine di cui all'articolo 10, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2021/2282.

- (22) Analogamente la Commissione dovrebbe fissare termini tali da concedere allo sviluppatore di tecnologie sanitarie tempo sufficiente per intraprendere le seguenti azioni: a) fornire le informazioni, i dati, le analisi e le altre evidenze mancanti, come indicato nella seconda richiesta della Commissione; b) fornire ulteriori specifiche o informazioni, dati, analisi o altre evidenze; c) fornire aggiornamenti delle informazioni fornite in precedenza di cui all'articolo 10, paragrafo 8, e all'articolo 11, paragrafo 2, del regolamento (UE) 2021/2282; d) segnalare imprecisioni di carattere tecnico o fattuale nelle bozze della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi ed eventuali informazioni che lo sviluppatore di tecnologie sanitarie considera riservate.
- (23) La Commissione dovrebbe fissare i termini per valutare se il fascicolo trasmesso dallo sviluppatore di tecnologie sanitarie per la valutazione clinica congiunta del medicinale sia conforme ai requisiti di cui all'articolo 9, paragrafi 2, 3 e 4, del regolamento (UE) 2021/2282. Quando effettua tale valutazione la Commissione dovrebbe consultare, a seconda dei casi, il valutatore e il co-valutatore.
- (24) La Commissione dovrebbe stabilire norme procedurali per garantire che i pazienti, gli esperti clinici e gli altri pertinenti esperti siano coinvolti nel processo di valutazione attraverso la possibilità di fornire contributi sulle bozze della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi.
- (25) Conformemente all'articolo 11, paragrafo 2, del regolamento (UE) 2021/2282, lo sviluppatore di tecnologie sanitarie è tenuto a informare in maniera proattiva il gruppo di coordinamento se durante il processo di valutazione clinica congiunta divengono disponibili nuovi dati clinici. La Commissione dovrebbe fissare il termine entro il quale lo sviluppatore di tecnologie sanitarie è tenuto a trasmettere tali nuovi dati clinici in modo che detti dati siano presi in considerazione nelle bozze della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi.
- (26) La Commissione dovrebbe fissare il termine per il completamento delle bozze rivedute della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi da parte del sottogruppo JCA. Ciò dovrebbe garantire la presentazione tempestiva delle relazioni di valutazione clinica congiunta e consentire al gruppo di coordinamento di rispettare il termine per la conclusione della valutazione clinica congiunta di cui all'articolo 11, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (UE) 2021/2282. La Commissione dovrebbe inoltre fissare il termine entro il quale il gruppo di coordinamento è tenuto ad approvare le bozze rivedute della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi al fine di migliorare l'accesso tempestivo dei pazienti alle tecnologie sanitarie.
- (27) Se durante la procedura centralizzata viene apportata una modifica alle indicazioni terapeutiche inizialmente presentate nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente, il sottogruppo JCA dovrebbe decidere se la valutazione clinica congiunta debba continuare o ripartire dall'inizio. La Commissione dovrebbe stabilire le norme procedurali applicabili nel caso in cui sia necessario sviluppare un nuovo ambito di valutazione.
- (28) Qualora il gruppo di coordinamento riavvii una valutazione clinica congiunta a norma dell'articolo 10, paragrafo 7, del regolamento (UE) 2021/2282 o qualora sia effettuato un aggiornamento di una valutazione clinica congiunta a norma dell'articolo 14 del regolamento (UE) 2021/2282 dovrebbero applicarsi determinati termini e norme procedurali specifici.
- (29) Al fine di garantire la trasparenza, la tracciabilità e il segreto professionale, come pure di contribuire alla conformità procedurale delle relazioni di valutazione clinica congiunta, qualsiasi corrispondenza con e tra il gruppo di coordinamento, il sottogruppo JCA, il segretariato HTA, lo sviluppatore di tecnologie sanitarie, i pazienti, gli esperti clinici e gli altri pertinenti esperti durante le valutazioni cliniche congiunte dovrebbe essere inviata in formato digitale attraverso la piattaforma informatica di cui all'articolo 30 del regolamento (UE) 2021/2282 («piattaforma informatica HTA»).

- (30) Il presente regolamento stabilisce, conformemente all'articolo 5, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (UE) 2018/1725 del Parlamento europeo e del Consiglio ^(*), le norme per il trattamento, attraverso la piattaforma informatica HTA, dei dati personali ai fini della realizzazione delle valutazioni cliniche congiunte e dei relativi aggiornamenti. In particolare esso specifica quali dati personali possono essere trattati attraverso tale piattaforma, vale a dire determinati dati personali relativi ai pazienti, agli esperti clinici e agli altri pertinenti esperti che partecipano alle valutazioni cliniche congiunte e ai relativi aggiornamenti, come pure determinati dati personali relativi ai rappresentanti nominati nel gruppo di coordinamento e nel sottogruppo JCA, ai rappresentanti degli sviluppatori di tecnologie sanitarie e ai rappresentanti dei membri della rete di portatori di interessi istituita a norma dell'articolo 29 del regolamento (UE) 2021/2282 («rete di portatori di interessi nel settore dell'HTA»). Il presente regolamento stabilisce inoltre che la Commissione deve essere considerata titolare del trattamento dei dati personali attraverso la piattaforma informatica HTA ai sensi dell'articolo 3, punto 8), del regolamento (UE) 2018/1725. Il trattamento dei dati personali da parte dei membri del gruppo di coordinamento e del sottogruppo JCA, come pure dei relativi rappresentanti al di fuori della piattaforma informatica HTA, deve essere effettuato conformemente al regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio ^(†).
- (31) L'identità del paziente può rivelare il suo stato di salute in relazione all'oggetto della valutazione clinica congiunta e dovrebbe pertanto essere considerata una categoria particolare di dati personali a norma dell'articolo 10 del regolamento (UE) 2018/1725. Tali dati dovrebbero pertanto essere trattati solo se sono soddisfatti i criteri di cui all'articolo 10, paragrafo 2, lettera i), di tale regolamento. Il presente regolamento prevede misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti e le libertà dell'interessato. In particolare, i dati personali dei pazienti non devono essere resi pubblici. Inoltre, a norma dell'articolo 5, paragrafo 6, del regolamento (UE) 2021/2282, i rappresentanti nominati nel gruppo di coordinamento e nel sottogruppo JCA nonché i pazienti, gli esperti clinici e gli altri pertinenti esperti che partecipano alle valutazioni cliniche congiunte e ai relativi aggiornamenti sono soggetti all'obbligo del segreto professionale anche dopo la cessazione delle loro funzioni. Infine il presente regolamento precisa che alle valutazioni cliniche congiunte possono partecipare solo i pazienti, gli esperti clinici e gli altri pertinenti esperti che abbiano firmato accordi di riservatezza.
- (32) Al fine di garantire la possibilità di verificare se le valutazioni cliniche congiunte siano state effettuate conformemente alle procedure, in particolare in caso di reclami o controversie, è opportuno prevedere un periodo di conservazione dei dati personali, che sarà oggetto di un riesame periodico.
- (33) Al fine di garantire la trasparenza, da un lato, e la protezione dei dati riservati per motivi commerciali, dall'altro, la Commissione dovrebbe pubblicare la relazione di valutazione clinica congiunta e la relazione di sintesi, unitamente alla documentazione di cui all'articolo 30, paragrafo 3, lettere d) e i), del regolamento (UE) 2021/2282, dopo aver esaminato i pareri del sottogruppo JCA in merito al carattere sensibile sul piano commerciale delle informazioni contenute in tale documentazione che lo sviluppatore di tecnologie sanitarie ha chiesto di trattare come riservate.
- (34) Le valutazioni cliniche congiunte dei medicinali devono essere effettuate a decorrere dalla data di applicazione del regolamento (UE) 2021/2282, ossia dal 12 gennaio 2025. Il presente regolamento dovrebbe pertanto applicarsi a decorrere dal 12 gennaio 2025.
- (35) Conformemente all'articolo 42 del regolamento (UE) 2018/1725, il Garante europeo della protezione dei dati è stato consultato e ha formulato il suo parere il 4 aprile 2024.
- (36) Le misure di cui al presente regolamento sono conformi al parere del comitato per la valutazione delle tecnologie sanitarie,

^(*) Regolamento (UE) 2018/1725 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 ottobre 2018, sulla tutela delle persone fisiche in relazione al trattamento dei dati personali da parte delle istituzioni, degli organi e degli organismi dell'Unione e sulla libera circolazione di tali dati, e che abroga il regolamento (CE) n. 45/2001 e la decisione n. 1247/2002/CE (GU L 295 del 21.11.2018, pag. 39, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2018/1725/oj>).

^(†) Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati) (GU L 119 del 4.5.2016, pag. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>).

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

Articolo 1

Oggetto

Il presente regolamento stabilisce norme procedurali dettagliate per le valutazioni cliniche congiunte dei medicinali a livello di Unione per quanto riguarda:

- a) la cooperazione, in particolare tramite scambio di informazioni, con l'Agenzia europea per i medicinali in merito alla preparazione e all'aggiornamento delle valutazioni cliniche congiunte dei medicinali;
- b) l'interazione, inclusa la tempistica, con e tra il gruppo di coordinamento istituito a norma dell'articolo 3 del regolamento (UE) 2021/2282, i suoi sottogruppi e gli sviluppatori di tecnologie sanitarie, i pazienti, gli esperti clinici e gli altri pertinenti esperti, durante le valutazioni cliniche congiunte dei medicinali e i relativi aggiornamenti;
- c) norme procedurali generali sulla selezione e la consultazione delle organizzazioni di portatori di interessi e dei pazienti, degli esperti clinici e degli altri pertinenti esperti nell'ambito delle valutazioni cliniche congiunte a livello dell'Unione;
- d) il formato e i modelli per i fascicoli contenenti informazioni, dati, analisi e altre evidenze che devono essere forniti dagli sviluppatori di tecnologie sanitarie per le valutazioni cliniche congiunte;
- e) il formato e i modelli per le relazioni di valutazione clinica congiunta e le relazioni di sintesi sulle valutazioni cliniche congiunte.

Articolo 2

Informazioni pertinenti allo sviluppo dell'ambito di valutazione

1. Nello stesso momento in cui presentano all'Agenzia europea per i medicinali una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali di cui all'articolo 7, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (UE) 2021/2282, gli sviluppatori di tecnologie sanitarie forniscono al segretariato HTA informazioni pertinenti allo sviluppo dell'ambito di valutazione di una valutazione clinica congiunta di tali medicinali. Tali informazioni consistono:

- a) nel riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente;
- b) nella sezione relativa alla rassegna clinica inclusa nel fascicolo di presentazione destinato all'Agenzia europea per i medicinali.

2. Nello stesso momento in cui presentano all'Agenzia europea per i medicinali una domanda di variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente dei medicinali di cui all'articolo 7, paragrafo 1, lettera b), del regolamento (UE) 2021/2282, gli sviluppatori di tecnologie sanitarie forniscono al segretariato HTA informazioni pertinenti allo sviluppo dell'ambito di valutazione di una valutazione clinica congiunta di tali medicinali. Tali informazioni consistono nella nuova indicazione terapeutica proposta dal richiedente e nella sezione relativa alla rassegna clinica inclusa del fascicolo di presentazione destinato all'Agenzia europea per i medicinali.

3. Se il sottogruppo JCA lo ritiene necessario, il segretariato HTA invita lo sviluppatore di tecnologie sanitarie a fornire ulteriori informazioni pertinenti allo sviluppo dell'ambito di valutazione in una riunione con il sottogruppo JCA o per iscritto.

Articolo 3

Scambio di informazioni con l'Agenzia europea per i medicinali

1. L'Agenzia europea per i medicinali notifica al segretariato HTA, non appena pervenuta, la presentazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente di cui all'articolo 2 del presente regolamento.

2. Per quanto riguarda i medicinali di cui all'articolo 7, paragrafo 1, lettere a) e b), del regolamento (UE) 2021/2282, l'Agenzia europea per i medicinali informa il segretariato HTA:

- a) della presentazione di una domanda valida di autorizzazione all'immissione in commercio conformemente all'articolo 3, paragrafo 1 e paragrafo 2, lettera a), del regolamento (CE) n. 726/2004, anche per quanto riguarda la data in cui la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stata convalidata e il calendario della valutazione iniziale durante la procedura centralizzata;
- b) della presentazione di una domanda valida di variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente che corrisponde a una nuova indicazione terapeutica conformemente al regolamento (CE) n. 1234/2008, anche per quanto riguarda la data in cui la domanda di variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente è stata convalidata e il calendario della valutazione iniziale durante la procedura centralizzata.

3. L'Agenzia europea per i medicinali fornisce al segretariato HTA le informazioni di cui al paragrafo 2 il giorno in cui comunica allo sviluppatore di tecnologie sanitarie il ricevimento di una domanda valida.

4. Durante la procedura centralizzata per i medicinali oggetto di una valutazione clinica congiunta l'Agenzia europea per i medicinali informa il segretariato HTA:

- a) degli aggiornamenti sulle fasi della procedura centralizzata, comprese le modifiche del calendario previsto;
- b) dei quesiti sostanziali o delle questioni in sospeso che potrebbero incidere sulle indicazioni terapeutiche dei medicinali proposte dal richiedente.

La lettera a) si applica anche ai medicinali la cui valutazione clinica congiunta è stata interrotta a norma dell'articolo 10, paragrafo 6, del regolamento (UE) 2021/2282.

Le fasi principali dello scambio di informazioni di cui al primo comma nonché il contenuto esatto delle informazioni da comunicare in tali fasi sono concordati dall'Agenzia europea per i medicinali, dal segretariato HTA e dal sottogruppo JCA.

5. L'Agenzia europea per i medicinali trasmette la bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e la relazione di valutazione di cui, rispettivamente, all'articolo 9, paragrafo 4, lettere a) ed e), del regolamento (CE) n. 726/2004 al segretariato HTA entro sette giorni dall'adozione del parere definitivo da parte del comitato per i medicinali per uso umano.

Articolo 4

Informazioni per il gruppo di coordinamento

Il segretariato HTA garantisce che, non appena pervenute, tutte le informazioni ricevute dallo sviluppatore di tecnologie sanitarie, dall'Agenzia europea per i medicinali, dai pazienti, dagli esperti clinici e dagli altri pertinenti esperti, come pure dagli Stati membri, in merito alle valutazioni cliniche congiunte e agli aggiornamenti delle valutazioni cliniche congiunte siano comunicate al gruppo di coordinamento, ai suoi pertinenti sottogruppi e/o al valutatore e al co-valutatore, a seconda dei casi.

Articolo 5

Informazioni per lo sviluppatore di tecnologie sanitarie in merito all'inizio di una valutazione clinica congiunta

Al momento della nomina, da parte del sottogruppo JCA, di un valutatore e di un co-valutatore che effettueranno la valutazione clinica congiunta, il segretariato HTA informa lo sviluppatore di tecnologie sanitarie dell'inizio della valutazione clinica congiunta.

*Articolo 6***Selezione dei pazienti, degli esperti clinici e degli altri pertinenti esperti**

1. Il sottogruppo JCA specifica, per ciascuna valutazione clinica congiunta specifica, la malattia, il settore terapeutico interessato e altre competenze specifiche, sulla cui base il segretariato HTA individua i pazienti, gli esperti clinici e gli altri pertinenti esperti da consultare durante tale valutazione clinica congiunta.
2. Il segretariato HTA compila un elenco di pertinenti pazienti ed esperti clinici e, se necessario, di altri pertinenti esperti, in consultazione con il sottogruppo JCA e con il valutatore e il co-valutatore nominati. Nel compilare l'elenco, il segretariato HTA può consultare:
 - a) i membri della rete di portatori di interessi nel settore dell'HTA;
 - b) le reti di riferimento europee per le malattie rare e complesse e i rispettivi gruppi europei di sostegno ai pazienti;
 - c) il portale per le malattie rare e i medicinali orfani («Orphanet»);
 - d) i referenti nazionali designati conformemente all'articolo 83 del regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽⁶⁾;
 - e) l'Agenzia europea per i medicinali.
3. Se la consultazione delle fonti di cui al paragrafo 2 non ha consentito di individuare un numero sufficiente di pertinenti pazienti ed esperti clinici, come pure di altri pertinenti esperti, il segretariato HTA può consultare altri repertori o banche dati esistenti o contattare i membri del gruppo di coordinamento, dei suoi sottogruppi e delle pertinenti agenzie e organizzazioni dell'Unione europea e internazionali.
4. Il segretariato HTA fornisce al sottogruppo JCA un elenco di pazienti, esperti clinici e, se necessario, altri pertinenti esperti disponibili, dopo che la Commissione è giunta a una conclusione in merito ai loro conflitti di interessi, conformemente alle norme di cui all'articolo 5 del regolamento (UE) 2021/2282 e alle norme procedurali generali adottate ai sensi dell'articolo 25, paragrafo 1, lettera a), di tale regolamento.
5. Il sottogruppo JCA effettua la selezione finale dei pazienti, degli esperti clinici e, se necessario, degli altri pertinenti esperti da consultare durante la valutazione clinica congiunta. Nell'effettuare la selezione finale il sottogruppo JCA dà priorità ai pazienti, agli esperti clinici e agli altri pertinenti esperti che hanno competenza, su più Stati membri, nel settore terapeutico della valutazione clinica congiunta.

*Articolo 7***Obblighi di segreto professionale per i pazienti, gli esperti clinici e gli altri pertinenti esperti**

Il segretariato HTA garantisce che alle valutazioni cliniche congiunte partecipino solo i pazienti, gli esperti clinici e gli altri pertinenti esperti che abbiano firmato un accordo di riservatezza.

*Articolo 8***Consultazione delle organizzazioni di portatori di interessi durante le valutazioni cliniche congiunte**

In qualsiasi momento durante la valutazione clinica congiunta il sottogruppo JCA può chiedere contributi sulla malattia e sul settore terapeutico alle organizzazioni dei pazienti, alle organizzazioni degli operatori sanitari o alle società cliniche e scientifiche attraverso i membri della rete di portatori di interessi nel settore dell'HTA.

⁽⁶⁾ Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE (GU L 158 del 27.5.2014, pag. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj>).

*Articolo 9***Proposta di ambito di valutazione**

1. Il valutatore, assistito dal co-valutatore, prepara una proposta di ambito di valutazione con un insieme di parametri per la valutazione clinica congiunta in termini di popolazione di pazienti, intervento, comparatori ed esiti di salute, tenuto conto delle informazioni fornite dallo sviluppatore di tecnologie sanitarie a norma dell'articolo 2. In qualsiasi momento durante la preparazione della proposta di ambito di valutazione il valutatore e/o il co-valutatore, tramite il segretariato HTA, possono chiedere ai pazienti, agli esperti clinici e/o agli altri pertinenti esperti selezionati conformemente all'articolo 6 di fornire contributi sull'ambito di valutazione. Il segretariato HTA mette tali contributi a disposizione dell'intero sottogruppo JCA.
2. Il segretariato HTA condivide la proposta di ambito di valutazione con i membri del sottogruppo JCA. Sulla base dei contributi ricevuti dagli Stati membri il valutatore, assistito dal co-valutatore, prepara una proposta di ambito di valutazione consolidata che rifletta le esigenze degli Stati membri.
3. Il segretariato HTA condivide la proposta di ambito di valutazione consolidata con i pazienti, gli esperti clinici e gli altri pertinenti esperti selezionati conformemente all'articolo 6 e dà loro l'opportunità di fornire contributi.

*Articolo 10***Completamento dell'ambito di valutazione**

1. Il sottogruppo JCA discute la proposta di ambito di valutazione consolidata di cui all'articolo 9, paragrafo 2, nonché i contributi di pazienti, esperti clinici e altri pertinenti esperti durante una riunione di consolidamento dell'ambito di valutazione. Il sottogruppo JCA, tramite il segretariato HTA, può invitare pazienti, esperti clinici e altri pertinenti esperti a fornire i loro contributi durante una parte specifica della riunione di consolidamento dell'ambito di valutazione.
2. Il sottogruppo JCA completa l'ambito di valutazione entro 10 giorni dal momento in cui il comitato per i medicinali per uso umano adotta il proprio elenco di domande.

Il sottogruppo JCA completa l'ambito di valutazione entro 75 giorni dal giorno in cui l'Agenzia europea per i medicinali convalida la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente, se:

- a) la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale è valutata secondo la procedura accelerata di cui all'articolo 14, paragrafo 9, del regolamento (CE) n. 726/2004; oppure
 - b) la valutazione clinica congiunta è effettuata per un medicinale di cui all'articolo 7, paragrafo 1, lettera b), del regolamento (UE) 2021/2282 per il quale una variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente rientra nel tipo di cui all'allegato II, punto 2, lettera a), del regolamento (CE) n. 1234/2008 e corrisponde a una nuova indicazione terapeutica.
3. Il segretariato HTA condivide l'ambito di valutazione completato dal sottogruppo JCA con lo sviluppatore di tecnologie sanitarie nella prima richiesta della Commissione di cui all'articolo 10, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2021/2282.

*Articolo 11***Riunione esplicativa dell'ambito di valutazione**

Il segretariato HTA invita lo sviluppatore di tecnologie sanitarie, su richiesta di quest'ultimo, a una riunione esplicativa dell'ambito di valutazione con il sottogruppo JCA. La riunione si svolge entro 20 giorni dal giorno in cui il sottogruppo JCA completa l'ambito di valutazione.

Articolo 12

Fascicolo e ulteriori dati per la valutazione clinica congiunta forniti dallo sviluppatore di tecnologie sanitarie

1. Lo sviluppatore di tecnologie sanitarie trasmette al segretariato HTA il fascicolo per la valutazione clinica congiunta del medicinale richiesto dalla Commissione nella sua prima richiesta di cui all'articolo 10, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2021/2282, in formato digitale. Il fascicolo, come pure ulteriori informazioni, dati, analisi e altre evidenze trasmessi dallo sviluppatore di tecnologie sanitarie per la valutazione clinica congiunta del medicinale, o l'aggiornamento di tale fascicolo, sono presentati conformemente al modello di cui all'allegato I del presente regolamento.
2. Il termine per la trasmissione del fascicolo di cui al paragrafo 1 è di 100 giorni dalla data di notifica della prima richiesta allo sviluppatore di tecnologie sanitarie. Tale termine è tuttavia di 60 giorni se:
 - a) la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale è valutata secondo la procedura accelerata di cui all'articolo 14, paragrafo 9, del regolamento (CE) n. 726/2004; oppure
 - b) la valutazione clinica congiunta è effettuata per un medicinale di cui all'articolo 7, paragrafo 1, lettera b), del regolamento (UE) 2021/2282 per il quale una variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente rientra nel tipo di cui all'allegato II, punto 2, lettera a), del regolamento (CE) n. 1234/2008 e corrisponde a una nuova indicazione terapeutica.
3. In casi giustificati, con il consenso del valutatore e del co-valutatore e tenuto conto del calendario della valutazione durante la procedura centralizzata, il segretariato HTA può prorogare il termine di cui al paragrafo 2. Tale proroga non supera tuttavia il termine di cui all'articolo 10, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2021/2282.
4. Lo sviluppatore di tecnologie sanitarie trasmette le informazioni, i dati, le analisi e le altre evidenze mancanti indicati nella seconda richiesta della Commissione di cui all'articolo 10, paragrafo 5, del regolamento (UE) 2021/2282 entro 15 giorni dalla data di notifica della seconda richiesta della Commissione allo sviluppatore di tecnologie sanitarie. Tale termine è tuttavia di 10 giorni se:
 - a) la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale è valutata secondo la procedura accelerata di cui all'articolo 14, paragrafo 9, del regolamento (CE) n. 726/2004; oppure
 - b) la valutazione clinica congiunta è effettuata per un medicinale di cui all'articolo 7, paragrafo 1, lettera b), del regolamento (UE) 2021/2282 per il quale una variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente rientra nel tipo di cui all'allegato II, punto 2, lettera a), del regolamento (CE) n. 1234/2008 e corrisponde a una nuova indicazione terapeutica.

I termini di cui al primo comma sono di sette giorni per i casi in cui mancano solo informazioni di scarso rilievo.

5. Qualora il valutatore, assistito dal co-valutatore, in qualsiasi momento durante la preparazione delle bozze della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi ritenga, a norma dell'articolo 11, paragrafo 2, del regolamento (UE) 2021/2282, che siano necessarie ulteriori specifiche o delucidazioni oppure informazioni, dati, analisi o altre evidenze, il segretariato HTA chiede allo sviluppatore di tecnologie sanitarie di fornire tali informazioni, dati, analisi o altre evidenze entro il termine fissato dal valutatore e dal co-valutatore in funzione del carattere delle informazioni richieste. Tale termine è fissato a un minimo di sette giorni e a un massimo di 30 giorni dalla data di notifica della richiesta allo sviluppatore di tecnologie sanitarie.
6. Se il gruppo di coordinamento decide di riavviare una valutazione clinica congiunta a norma dell'articolo 10, paragrafo 7, del regolamento (UE) 2021/2282, lo sviluppatore di tecnologie sanitarie trasmette, su richiesta del segretariato HTA, aggiornamenti delle informazioni, dei dati, delle analisi e di altre evidenze forniti in precedenza a norma dell'articolo 10, paragrafo 8, del regolamento (UE) 2021/2282 entro il termine fissato dal valutatore e dal co-valutatore in funzione del carattere delle informazioni, dei dati, delle analisi o delle altre evidenze richiesti. Tale termine è fissato a un minimo di sette giorni e a un massimo di 30 giorni dalla data di notifica della richiesta allo sviluppatore di tecnologie sanitarie.

7. Se durante la valutazione clinica congiunta trasmette all'Agenzia europea per i medicinali nuovi dati provenienti da studi clinici, lo sviluppatore di tecnologie sanitarie ne informa il segretariato HTA e fornisce tali dati su richiesta del valutatore, assistito dal co-valutatore. A tale richiesta si applicano i termini di cui al paragrafo 5.

8. Una volta ricevuto il fascicolo e gli ulteriori dati trasmessi dallo sviluppatore di tecnologie sanitarie a norma dei paragrafi 1, 4, 5, 6 e 7, il segretariato HTA mette il fascicolo e tali dati a disposizione contemporaneamente del valutatore, del co-valutatore e del sottogruppo JCA.

Articolo 13

Conferma da parte della Commissione del fascicolo per la valutazione clinica congiunta

Entro 15 giorni lavorativi dalla data in cui lo sviluppatore di tecnologie sanitarie ha trasmesso il fascicolo la Commissione, in consultazione con il valutatore e il co-valutatore, a seconda dei casi, conferma se, sulla base delle informazioni disponibili in quel momento, il fascicolo per la valutazione clinica congiunta del medicinale è conforme ai requisiti di cui all'articolo 9, paragrafi 2, 3 e 4, del regolamento (UE) 2021/2282. Tale termine è tuttavia di 10 giorni lavorativi se:

- a) la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale è valutata secondo la procedura accelerata di cui all'articolo 14, paragrafo 9, del regolamento (CE) n. 726/2004; oppure
- b) la valutazione clinica congiunta è effettuata per un medicinale di cui all'articolo 7, paragrafo 1, lettera b), del regolamento (UE) 2021/2282 per il quale una variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente rientra nel tipo di cui all'allegato II, punto 2, lettera a), del regolamento (CE) n. 1234/2008 e corrisponde a una nuova indicazione terapeutica.

Articolo 14

Bozze della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi

1. Il valutatore, assistito dal co-valutatore, prepara le bozze della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi utilizzando i modelli di cui agli allegati II e III. In qualsiasi momento durante la preparazione delle bozze della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi il valutatore e/o il co-valutatore, tramite il segretariato HTA, possono chiedere ai pazienti, agli esperti clinici e/o agli altri pertinenti esperti selezionati conformemente all'articolo 6 di fornire contributi. Il segretariato HTA mette tali contributi a disposizione dell'intero sottogruppo JCA.

2. Il segretariato HTA condivide con il sottogruppo JCA le bozze della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi preparate dal valutatore, assistito dal co-valutatore, affinché tale sottogruppo presenti le proprie osservazioni. Dopo aver esaminato le osservazioni dei membri del sottogruppo JCA il valutatore, assistito dal co-valutatore, prepara le bozze rivedute della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi.

3. Il segretariato HTA condivide le bozze rivedute della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi con i pazienti, gli esperti clinici e gli altri pertinenti esperti selezionati conformemente all'articolo 6 e dà loro l'opportunità di fornire i loro contributi su tali bozze rivedute.

4. Il segretariato HTA fornisce allo sviluppatore di tecnologie sanitarie le bozze rivedute della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi. Lo sviluppatore di tecnologie sanitarie segnala eventuali imprecisioni di carattere puramente tecnico o fattuale ed eventuali informazioni che considera riservate entro sette giorni dalla data in cui ha ricevuto le bozze rivedute della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi. Lo sviluppatore di tecnologie sanitarie dimostra carattere sensibile sul piano commerciale delle informazioni che considera riservate.

Il termine di cui al primo comma è di cinque giorni dalla data in cui lo sviluppatore di tecnologie sanitarie ha ricevuto le bozze rivedute della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi se:

- a) la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale è valutata secondo la procedura accelerata di cui all'articolo 14, paragrafo 9, del regolamento (CE) n. 726/2004;

- b) la valutazione clinica congiunta è effettuata per un medicinale di cui all'articolo 7, paragrafo 1, lettera b), del regolamento (UE) 2021/2282 per il quale una variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente rientra nel tipo di cui all'allegato II, punto 2, lettera a), del regolamento (CE) n. 1234/2008 e corrisponde a una nuova indicazione terapeutica; oppure
- c) durante la valutazione clinica congiunta è stato sviluppato un nuovo ambito di valutazione a norma dell'articolo 16 del presente regolamento.

5. Qualora lo sviluppatore di tecnologie sanitarie trasmetta di propria iniziativa nuovi dati clinici a norma dell'articolo 11, paragrafo 2, terza frase, del regolamento (UE) 2021/2282, il sottogruppo JCA provvede affinché i nuovi dati clinici siano presi in considerazione nella relazione di valutazione clinica congiunta, se tali dati sono pervenuti entro sette giorni dall'adozione del parere definitivo da parte del comitato per i medicinali per uso umano.

Articolo 15

Completamento delle bozze rivedute della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi

1. Nel corso di una riunione il sottogruppo JCA discute le bozze rivedute della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi, nonché i contributi forniti a norma dell'articolo 14, paragrafi 3 e 4. Il sottogruppo JCA, tramite il segretariato HTA, può invitare pazienti, esperti clinici e/o altri pertinenti esperti a partecipare a una parte specifica della riunione in cui vengono discusse le pertinenti bozze rivedute delle relazioni.
2. Il sottogruppo JCA completa le bozze rivedute della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi al più tardi alla data di adozione della decisione della Commissione che rilascia l'autorizzazione all'immissione in commercio e le trasmette al gruppo di coordinamento per approvazione.
3. Se il gruppo di coordinamento riavvia una valutazione clinica congiunta a norma dell'articolo 10, paragrafo 7, del regolamento (UE) 2021/2282 o avvia un aggiornamento di una valutazione clinica congiunta a norma dell'articolo 14 del regolamento (UE) 2021/2282, e non è necessario aggiornare l'ambito di valutazione, il sottogruppo JCA completa le bozze rivedute della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione sintesi entro 180 giorni dalla data di riavvio della valutazione clinica congiunta o di avvio dell'aggiornamento della valutazione clinica congiunta e le presenta al gruppo di coordinamento per approvazione.
4. Se il gruppo di coordinamento avvia un aggiornamento di una valutazione clinica congiunta a norma dell'articolo 14 del regolamento (UE) 2021/2282 ed è necessario un aggiornamento dell'ambito di valutazione, il sottogruppo JCA convalida le bozze rivedute aggiornate della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi entro 330 giorni dalla data in cui il gruppo di coordinamento ha avviato l'aggiornamento della valutazione clinica congiunta. Il sottogruppo JCA trasmette le bozze rivedute aggiornate della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi al gruppo di coordinamento per approvazione.
5. Se il termine di cui all'articolo 11, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (UE) 2021/2282 non si applica, il gruppo di coordinamento approva le bozze rivedute aggiornate della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi entro 30 giorni dal loro ricevimento.

Articolo 16

Modifiche delle indicazioni terapeutiche

1. Se durante la procedura centralizzata viene apportata una modifica alle indicazioni terapeutiche inizialmente trasmesse all'Agenzia europea per i medicinali, il valutatore, assistito dal co-valutatore, valuta se tale modifica incida sull'ambito di valutazione e informa il sottogruppo JCA.
2. Il sottogruppo JCA decide se la valutazione clinica congiunta debba continuare o se il valutatore, assistito dal co-valutatore, debba preparare una nuova proposta di ambito di valutazione. Il segretariato HTA informa lo sviluppatore di tecnologie sanitarie della decisione del sottogruppo JCA.
3. In caso di preparazione di una nuova proposta di ambito di valutazione si applicano l'articolo 9 e l'articolo 10, paragrafo 1, del presente regolamento, con le modifiche necessarie.

4. Il segretariato HTA informa lo sviluppatore di tecnologie sanitarie del nuovo ambito di valutazione completato dal sottogruppo JCA e chiede a tale sviluppatore di trasmettere un fascicolo aggiornato. A tale richiesta si applicano i termini di cui all'articolo 12, paragrafo 5. L'articolo 14 e l'articolo 15, paragrafo 1, del presente regolamento si applicano con le modifiche necessarie.

Articolo 17

Riavvio delle valutazioni cliniche congiunte

1. Se la valutazione clinica congiunta è stata interrotta a norma dell'articolo 10, paragrafo 6, del regolamento (UE) 2021/2282 e se, almeno 30 giorni prima della scadenza del termine di cui all'articolo 10, paragrafo 7, del medesimo regolamento, lo Stato membro condivide attraverso la piattaforma informatica HTA le informazioni, i dati, le analisi e altre evidenze che rientrano nella prima richiesta della Commissione, quest'ultima conferma, sulla base delle informazioni disponibili in quel momento, l'eventuale conformità ai requisiti di cui all'articolo 9, paragrafi 2, 3 e 4, del regolamento (UE) 2021/2282.
2. La Commissione, in consultazione con il valutatore e il co-valutatore, a seconda dei casi, fornisce la conferma di cui al paragrafo 1 entro 10 giorni lavorativi dalla data in cui lo Stato membro ha condiviso tali dati. Il segretariato HTA informa il gruppo di coordinamento e lo sviluppatore di tecnologie sanitarie dei risultati della valutazione della Commissione.
3. Se il gruppo di coordinamento decide di riavviare una valutazione clinica congiunta a norma dell'articolo 10, paragrafo 7, del regolamento (UE) 2021/2282, si applicano l'articolo 14 e l'articolo 15, paragrafi 1, 3 e 5, del presente regolamento.
4. Il segretariato HTA informa lo sviluppatore di tecnologie sanitarie del riavvio di una valutazione clinica congiunta.

Articolo 18

Aggiornamenti delle valutazioni cliniche congiunte

1. Nel caso in cui la relazione di valutazione clinica congiunta indichi la necessità di un aggiornamento e divengano disponibili evidenze supplementari per un'ulteriore valutazione, lo sviluppatore di tecnologie sanitarie interessato ne informa il gruppo di coordinamento.
2. Lo sviluppatore di tecnologie sanitarie può inoltre fornire al gruppo di coordinamento, di propria iniziativa, informazioni, dati, analisi e altre evidenze nuovi e pertinenti nei casi in cui la relazione di valutazione clinica congiunta non abbia indicato la necessità di un aggiornamento. Sulla base di tali informazioni, dati, analisi ed evidenze il gruppo di coordinamento può decidere di includere un aggiornamento nel suo programma di lavoro annuale.
3. Il segretariato HTA informa lo sviluppatore di tecnologie sanitarie della decisione del gruppo di coordinamento in merito all'inclusione dell'aggiornamento della valutazione clinica congiunta nel programma di lavoro annuale di tale gruppo.
4. Ove possibile, per la realizzazione dell'aggiornamento della valutazione clinica congiunta il sottogruppo JCA nomina lo stesso valutatore e lo stesso co-valutatore che hanno effettuato la valutazione clinica congiunta iniziale e prevede la partecipazione all'aggiornamento degli stessi pazienti, esperti clinici e/o altri pertinenti esperti. Al momento della nomina, da parte del sottogruppo JCA, del valutatore e del co-valutatore che effettueranno l'aggiornamento, il segretariato HTA informa lo sviluppatore di tecnologie sanitarie dell'avvio dell'aggiornamento della valutazione clinica congiunta.
5. Il sottogruppo JCA decide se sia necessario un aggiornamento dell'ambito di valutazione. Se il sottogruppo JCA conclude che un aggiornamento dell'ambito di valutazione non è necessario, il segretariato HTA comunica allo sviluppatore di tecnologie sanitarie che l'ambito di valutazione è rimasto invariato e chiede la trasmissione del fascicolo aggiornato per una valutazione clinica congiunta del medicinale. A tale richiesta si applicano i termini di cui all'articolo 12, paragrafo 6. Alla preparazione e al completamento delle bozze aggiornate della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi si applicano l'articolo 14 e l'articolo 15, paragrafi 1, 3 e 5, del presente regolamento.

6. Se il sottogruppo JCA conclude che è necessario un aggiornamento dell'ambito di valutazione, il segretariato HTA condivide l'ambito di valutazione iniziale allo scopo di raccogliere le esigenze degli Stati membri. Sulla base dei contributi ricevuti dagli Stati membri il valutatore, assistito dal co-valutatore, prepara una proposta di ambito di valutazione aggiornato che rifletta le esigenze degli Stati membri. L'articolo 9, paragrafi 2 e 3, e l'articolo 10, paragrafo 1, del presente regolamento si applicano con le modifiche necessarie. Il sottogruppo JCA completa l'ambito di valutazione aggiornato entro 90 giorni dall'avvio dell'aggiornamento.

7. Se l'ambito di valutazione è aggiornato, il segretariato HTA informa lo sviluppatore di tecnologie sanitarie dell'aggiornamento dell'ambito di valutazione e chiede la trasmissione del fascicolo aggiornato per la valutazione clinica congiunta del medicinale. L'articolo 12, paragrafo 1, e l'articolo 13 del presente regolamento si applicano con le modifiche necessarie. Si applicano i termini di cui all'articolo 12, paragrafo 2, prima frase, paragrafo 4, prima frase, e paragrafo 5.

8. Se la Commissione conferma la conformità ai requisiti di cui all'articolo 9, paragrafi 2, 3 e 4, del regolamento (UE) 2021/2282 il valutatore, assistito dal co-valutatore, prepara le bozze aggiornate della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi. Alla preparazione e al completamento delle bozze aggiornate della relazione di valutazione clinica congiunta e della relazione di sintesi si applicano l'articolo 14 e l'articolo 15, paragrafi 1, 4 e 5, del presente regolamento.

Articolo 19

Corrispondenza durante le valutazioni cliniche congiunte

La corrispondenza con e tra il gruppo di coordinamento, il sottogruppo JCA, il segretariato HTA, lo sviluppatore di tecnologie sanitarie, i pazienti, gli esperti clinici e gli altri pertinenti esperti durante le valutazioni cliniche congiunte e gli aggiornamenti delle valutazioni cliniche congiunte è inviata in formato digitale attraverso la piattaforma informatica HTA.

Articolo 20

Richieste di riservatezza

1. La Commissione pubblica la relazione di valutazione clinica congiunta e la relazione di sintesi di cui all'articolo 12, paragrafo 4, del regolamento (UE) 2021/2282, unitamente all'altra documentazione di cui all'articolo 30, paragrafo 3, lettere d) e i), dopo aver esaminato i pareri del sottogruppo JCA sul carattere sensibile sul piano commerciale delle informazioni contenute in tale documentazione che lo sviluppatore di tecnologie sanitarie ha chiesto di trattare come riservate.

2. Prima di pubblicare la documentazione di cui al paragrafo 1 la Commissione fornisce allo sviluppatore di tecnologie sanitarie l'elenco delle informazioni che non considera riservate, dopo aver valutato la motivazione fornita dallo sviluppatore di tecnologie sanitarie e aver esaminato i pareri del sottogruppo JCA. Essa informa lo sviluppatore di tecnologie sanitarie del diritto di impugnare il rifiuto di espungere tali informazioni.

Articolo 21

Trattamento dei dati personali

1. La Commissione è il titolare del trattamento, attraverso la piattaforma informatica HTA, dei dati personali raccolti ai fini della realizzazione delle valutazioni cliniche congiunte e dei relativi aggiornamenti a norma del presente regolamento.

2. Le categorie di dati personali necessari per la finalità di cui al paragrafo 1 sono:

- a) l'identità, l'indirizzo di posta elettronica e l'affiliazione dei rappresentanti nominati nel gruppo di coordinamento e nel sottogruppo JCA;
- b) l'identità e l'indirizzo di posta elettronica dei pazienti, degli esperti clinici e degli altri pertinenti esperti che sono stati individuati per essere selezionati e consultati per le valutazioni cliniche congiunte e i relativi aggiornamenti;

- c) l'identità, l'indirizzo di posta elettronica e l'affiliazione dei rappresentanti degli sviluppatori di tecnologie sanitarie;
- d) l'identità, l'indirizzo di posta elettronica e l'affiliazione dei rappresentanti dei membri della rete di portatori di interessi nel settore dell'HTA.
3. I rappresentanti nominati nel gruppo di coordinamento e nel sottogruppo JCA hanno accesso solo alle parti del sistema sicuro della piattaforma informatica HTA pertinenti allo svolgimento dei loro compiti e possono collaborare, attraverso la piattaforma informatica HTA, con altri rappresentanti nominati nel gruppo di coordinamento o nel sottogruppo JCA cui appartengono, al fine di effettuare le valutazioni cliniche congiunte e i relativi aggiornamenti.
4. I dati personali dei pazienti che partecipano alle valutazioni cliniche congiunte e ai relativi aggiornamenti non possono essere pubblicati.
5. La Commissione conserva i dati personali di cui al paragrafo 2 solo per il tempo necessario alla finalità di cui al paragrafo 1 e per non oltre 15 anni dalla data in cui l'interessato non partecipa più alle attività congiunte. La Commissione riesamina ogni due anni la necessità di conservare i dati personali.

Articolo 22

Entrata in vigore e data di applicazione

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Esso si applica a decorrere dal 12 gennaio 2025.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il 23 maggio 2024

Per la Commissione
La presidente
Ursula VON DER LEYEN

ALLEGATO I

MODELLO PER IL FASCICOLO DELLA VALUTAZIONE CLINICA CONGIUNTA DI UN MEDICINALE

La comunicazione di informazioni, dati, analisi e altre evidenze nel fascicolo deve essere conforme alle norme internazionali della medicina basata su evidenze e tenere conto, se disponibili, degli orientamenti metodologici adottati dall'HTACG a norma dell'articolo 3, paragrafo 7, lettera d), dell'HTAR, se del caso. Eventuali scostamenti devono essere descritti e motivati. Le informazioni richieste nel modello di fascicolo devono essere fornite in un formato chiaro, preferibilmente in formato tabulare, ove possibile.

Cronologia delle versioni

Sopprimere le righe non necessarie.

| Versione | Documento | Riferimento giuridico | Data di trasmissione | Data di verifica della Commissione |
|----------|---|--------------------------------|----------------------|------------------------------------|
| V0.1 | Fascicolo iniziale | Articolo 10, paragrafo 2, HTAR | | |
| V0.2 | (Fascicolo aggiornato a seguito della seconda richiesta della Commissione) | Articolo 10, paragrafo 5, HTAR | | |
| V0.3 | (Fascicolo aggiornato a seguito della richiesta di ulteriori specifiche, delucidazioni o informazioni da parte dei valutatori) | Articolo 11, paragrafo 2, HTAR | | n.p. |
| V0.4 | (Fascicolo aggiornato a seguito di modifiche delle indicazioni terapeutiche) | Articolo 16, paragrafo 4, IR | | n.p. |
| V0.5 | (Fascicolo aggiornato a seguito del riavvio di una JCA) | Articolo 10, paragrafo 8, HTAR | | n.p. |
| V0.6 | (Fascicolo con l'indicazione delle informazioni riservate da parte dell'HTD e la relativa motivazione) | Articolo 11, paragrafo 5, HTAR | | n.p. |
| ecc. | | | | |
| V1.0 | Fascicolo per la pubblicazione (senza informazioni riservate) | Articolo 20 IR | n.p. | |
| V1.0.1 | (Fascicolo aggiornato nel caso in cui la relazione di valutazione clinica congiunta indichi la necessità di un aggiornamento e divengano disponibili evidenze supplementari per un'ulteriore valutazione) | Articolo 18, paragrafo 1, IR | | n.p. |
| V1.0.2 | (Fascicolo aggiornato fornito su iniziativa dell'HTD nel caso in cui divengano disponibili evidenze supplementari per un'ulteriore valutazione) | Articolo 18, paragrafo 2, IR | | n.p. |

| Versione | Documento | Riferimento giuridico | Data di trasmissione | Data di verifica della Commissione |
|----------|---|--------------------------------|----------------------|------------------------------------|
| V1.0.3 | (Fascicolo aggiornato a seguito dell'avvio di un aggiornamento di una JCA – aggiornamento dell'ambito di valutazione non necessario) | Articolo 18, paragrafo 5, IR | | n.p. |
| V1.0.4 | (Fascicolo aggiornato a seguito dell'avvio di un aggiornamento di una JCA – aggiornamento dell'ambito di valutazione necessario) | Articolo 18, paragrafo 6, IR | | |
| V1.0.5 | (Fascicolo aggiornato a seguito dell'avvio di un aggiornamento di una JCA con l'indicazione delle informazioni riservate da parte dell'HTD e la relativa motivazione) | Articolo 11, paragrafo 5, HTAR | | n.p. |
| ecc. | | | | |
| V2.0 | (Fascicolo per la pubblicazione al termine di un aggiornamento di una JCA (senza informazioni riservate)] | Articolo 20 IR | n.p. | |

Elenco delle abbreviazioni

L'elenco che segue contiene suggerimenti per le abbreviazioni. Può essere adattato al fascicolo.

| Abbreviazione | Significato |
|---------------|---|
| ATC | Anatomico Terapeutico Chimico |
| ATMP | Medicinale per terapie avanzate |
| CHMP | Comitato per i medicinali per uso umano |
| CSR | Relazione sugli studi clinici |
| SEE | Spazio economico europeo |
| EMA | Agenzia europea per i medicinali |
| UE | Unione europea |
| HTA | Valutazione delle tecnologie sanitarie |
| HTACG | Gruppo di coordinamento degli Stati membri per la valutazione delle tecnologie sanitarie |
| HTAR | Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2021, relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE (GU L 458 del 22.12.2021, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj) |
| HTD | Sviluppatore di tecnologie sanitarie |

| Abbreviazione | Significato |
|---------------|---|
| IR | Regolamento di esecuzione (UE) 2024/1381 della Commissione, del 23 maggio 2024, che stabilisce, a norma del regolamento (UE) 2021/2282 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie, norme procedurali per l'interazione durante la preparazione e l'aggiornamento delle valutazioni cliniche congiunte dei medicinali per uso umano a livello di Unione, lo scambio di informazioni in merito a tale preparazione e tale aggiornamento e la partecipazione a queste ultime attività, nonché modelli per tali valutazioni cliniche congiunte (GU L, 2024/1381, 24.5.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2024/1381/oj). |
| JCA | Valutazione clinica congiunta |
| JSC | Consultazione scientifica congiunta |
| PICO | Un insieme di parametri per la valutazione clinica congiunta in termini di popolazione di pazienti, interventi, comparatori ed esiti di salute |
| PRIME | Regime per i medicinali prioritari dell'Agenzia europea per i medicinali |
| RCT | Studio controllato randomizzato |
| RoB | Rischio di distorsioni |
| RCP | Riassunto delle caratteristiche del prodotto |
| ecc. | |

Indice

Elenco delle tabelle

1. Panoramica

1.1. Informazioni sul medicinale oggetto di valutazione e sull'HTD

In questa sezione devono figurare:

- la denominazione del medicinale oggetto di valutazione («medicinale»);
- la ragione sociale e l'indirizzo permanente dell'HTD. Nel caso in cui l'HTD responsabile della presentazione del medicinale per l'approvazione normativa sia diverso dall'HTD che trasmette il fascicolo per la JCA del medicinale, devono essere specificati la ragione sociale e l'indirizzo di entrambi gli HTD.

1.2. Valutazioni precedenti a norma dell'HTAR

In questa sezione deve essere indicato se il medicinale è stato oggetto di una valutazione a norma dell'HTAR. In caso affermativo, in questa sezione devono figurare l'indicazione terapeutica, la data e il riferimento della precedente relazione JCA.

1.3. Sintesi

Questa sezione deve contenere una breve sintesi del fascicolo incentrata sull'ambito di valutazione stabilito a norma dell'articolo 8, paragrafo 6, dell'HTAR e condiviso con l'HTD nella prima richiesta della Commissione di cui all'articolo 10, paragrafo 1, dell'HTAR («ambito di valutazione»). La sintesi deve comprendere:

- l'ambito di valutazione, indicando chiaramente eventuali PICO per i quali non sono stati presentati risultati e spiegando i motivi della loro omissione;

- una sintesi dei risultati riguardanti l'efficacia relativa e la sicurezza relativa del medicinale (ad esempio misure di effetto con precisione statistica per ciascun esito) per quanto concerne l'ambito di valutazione, indicando se i risultati erano basati su evidenze dirette o indirette. I risultati devono essere forniti separatamente per ciascun PICO;
- il grado di certezza dell'efficacia relativa e della sicurezza relativa per quanto riguarda i PICO.

2. Contesto

2.1. Caratterizzazione della patologia da trattare, prevenire o diagnosticare

2.1.1. Panoramica della patologia

Questa sezione deve:

- descrivere la patologia che il medicinale intende trattare, prevenire o diagnosticare, compresi i criteri per la diagnosi, se disponibili, utilizzando un codice standardizzato come il codice della classificazione statistica internazionale delle malattie e dei problemi sanitari correlati («ICD») o il codice del manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali («DSM») e indicando la versione del codice;
- se del caso, descrivere i principali stadi e/o sottotipi della patologia;
- includere eventuali fattori prognostici che possono influenzare il decorso della malattia o della patologia e la prognosi della patologia senza il nuovo trattamento;
- presentare una stima della prevalenza e/o dell'incidenza più recenti della patologia negli Stati SEE in cui si applica l'HTAR e, se del caso, descrivere eventuali profonde differenze tra tali Stati SEE;
- descrivere i sintomi e l'onere della patologia per i pazienti, compresi aspetti quali dolore, disabilità, questioni psicosociali e altri fattori determinanti della morbilità e della qualità della vita dal punto di vista del paziente;
- per le patologie che comportano una disabilità e/o la necessità di un'assistenza familiare e per i trattamenti che comportano importanti cambiamenti organizzativi del sistema sanitario (ad esempio, a causa di vincoli di fabbricazione) o importanti procedure associate: descrivere brevemente l'impatto organizzativo e sociale della patologia e del suo trattamento, fornendo un contesto per l'interpretazione degli esiti.

Devono essere forniti i riferimenti delle dichiarazioni. I testi integrali dei riferimenti devono figurare nell'appendice D.1.

2.1.2. Caratterizzazione del gruppo di pazienti destinatario

Nel caso in cui la popolazione destinataria sia più specifica rispetto alla patologia generale, questa sezione deve:

- indicare e descrivere il gruppo o i gruppi di pazienti destinatari predefiniti, ossia l'indicazione terapeutica proposta dall'HTD nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente presentata all'EMA o, se del caso, la formulazione dell'indicazione terapeutica contenuta nel parere positivo del CHMP o nell'RCP;

- descrivere e motivare la posizione proposta del gruppo o dei gruppi di pazienti destinatari nel percorso di cura del paziente;
- se del caso, tenere conto del sesso, dell'età e di altre caratteristiche specifiche;
- descrivere eventuali sottopopolazioni di pazienti, compresi i criteri per la loro identificazione, se specificamente definiti nell'ambito di valutazione, e, se del caso, ulteriori sottopopolazioni di pazienti;
- descrivere la progressione naturale della patologia (per sottopopolazione di pazienti, se del caso).

Devono essere forniti i riferimenti delle dichiarazioni. I testi integrali dei riferimenti devono figurare nell'appendice D.1.

2.1.3. Gestione clinica della patologia

Questa sezione deve:

- descrivere il percorso di cura della patologia che il medicinale intende trattare, prevenire o diagnosticare, se del caso, per i diversi stadi e/o sottotipi della malattia o della patologia o per le diverse sottopopolazioni di pazienti, con diagrammi del percorso o dei percorsi di cura che includano comparatori;
- se i percorsi di cura variano notevolmente da uno Stato SEE all'altro in cui è applicabile l'HTAR, descrivere tali variazioni delle cure;
- includere un elenco di orientamenti clinici pertinenti a livello europeo, elaborati ad esempio da associazioni o società mediche europee, se disponibili.

Devono essere forniti i riferimenti delle dichiarazioni. I testi integrali dei riferimenti devono figurare nell'appendice D.1.

2.2. Caratterizzazione del medicinale

2.2.1. Caratteristiche del medicinale

In questa sezione devono essere descritte le caratteristiche del medicinale e, in particolare, devono figurare le informazioni seguenti:

- denominazione commerciale; sostanza o sostanze attive;
- formulazione o formulazioni farmaceutiche;
- indicazione terapeutica;
- meccanismo d'azione;
- classe terapeutica;
- codice ATC, se già assegnato;
- modo di somministrazione;
- dosi e frequenza di somministrazione;
- durata del trattamento, aggiustamenti della dose e combinazioni con altri interventi.

Devono essere forniti i riferimenti delle dichiarazioni. I testi integrali dei riferimenti devono figurare nell'appendice D.1.

2.2.2. Requisiti/istruzioni per l'uso

Questa sezione deve:

- descrivere il personale specializzato e le attrezzature necessari per l'uso del medicinale, comprese eventuali prove o indagini specifiche necessarie. Se tali attrezzature sono state descritte dettagliatamente nella sezione 2.2.1, nella presente sezione si deve fare riferimento a tale descrizione e dichiarare che non vi sono requisiti supplementari;
- descrivere le eventuali dotazioni (ad eccezione delle dotazioni generiche) necessarie per l'uso del medicinale, se del caso.

Ove opportuno e possibile, la caratterizzazione della somministrazione e del dosaggio deve essere effettuata per sottopopolazione o gruppo di pazienti.

Devono essere forniti i riferimenti delle dichiarazioni. I testi integrali dei riferimenti devono figurare nell'appendice D.1.

2.2.3. Status normativo del medicinale

Questa sezione deve:

- indicare lo status normativo del medicinale nell'indicazione considerata per la JCA in questione negli Stati SEE in cui è applicabile l'HTAR, in Australia, Canada, Cina, Giappone, Regno Unito, Stati Uniti d'America e altri paesi, se del caso;
- fornire dettagli sull'iter procedurale del medicinale nell'UE, ad esempio in termini di qualifica di medicinale orfano, autorizzazione all'immissione in commercio condizionata con eventuali obblighi specifici dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, ATMP, PRIME o piano d'indagine pediatrica («PIP»);
- descrivere in dettaglio i programmi di accesso precoce/uso compassionevole in corso o pianificati nel SEE;
- specificare altre autorizzazioni all'immissione in commercio negli Stati SEE in cui è applicabile l'HTAR per altre indicazioni, ad eccezione dell'indicazione presa in considerazione per la JCA in questione, nonché indicazioni supplementari già presentate all'EMA e in fase di esame.

Devono essere forniti i riferimenti delle dichiarazioni. I testi integrali dei riferimenti devono figurare nell'appendice D.1.

2.3. JSC connessa alla JCA

Se il medicinale è stato oggetto di una JSC a norma dell'HTAR, in questa sezione devono essere spiegati eventuali scostamenti dalla proposta raccomandata per la produzione di evidenze. Le raccomandazioni devono essere documentate nell'appendice D.9.

3. Ambito di valutazione

Questa sezione deve:

- riprodurre l'ambito di valutazione nel formato condiviso con l'HTD nella prima richiesta della Commissione di cui all'articolo 10, paragrafo 1, dell'HTAR;
- indicare chiaramente eventuali PICO per i quali non sono stati presentati risultati e spiegare i motivi della loro omissione.

4. Descrizione dei metodi utilizzati nello sviluppo del contenuto del fascicolo

In questa sezione devono essere descritti i metodi utilizzati nello sviluppo del contenuto del fascicolo, tenendo conto, se disponibili, degli orientamenti metodologici adottati dall'HTACG a norma dell'articolo 3, paragrafo 7, lettera d), dell'HTAR. Eventuali scostamenti devono essere descritti e motivati.

4.1. Criteri per la selezione degli studi per la JCA

In questa sezione devono essere precisati i criteri di inclusione e di esclusione per gli studi da considerare per la JCA in questione sulla base dell'ambito di valutazione e tenendo conto, se disponibili, degli orientamenti metodologici adottati dall'HTACG a norma dell'articolo 3, paragrafo 7, lettera d), dell'HTAR. Eventuali scostamenti devono essere descritti e motivati. I criteri di inclusione e di esclusione devono essere specificati per ciascun PICO, a seconda dei casi.

4.2. Reperimento di informazioni e selezione degli studi pertinenti

4.2.1. Reperimento di informazioni

L'HTD deve condurre un processo di reperimento di informazioni con l'obiettivo di individuare le evidenze da utilizzare per la preparazione del fascicolo.

Nel processo di reperimento devono essere sistematicamente prese in considerazione le fonti di informazione seguenti:

- 1) gli studi clinici sull'efficacia e sulla sicurezza e, se del caso, altri studi applicabili eseguiti o promossi dall'HTD o da terzi al fine di includere tutte le informazioni aggiornate pubblicate e non pubblicate (dati, analisi e qualsiasi altra evidenza) provenienti dagli studi sul medicinale di cui l'HTD è stato promotore e le corrispondenti informazioni relative agli studi effettuati da terzi, se disponibili;
- 2) le banche dati bibliografiche. La ricerca deve essere effettuata almeno nella banca dati bibliografica della National Library of Medicine (MEDLINE) e nella banca dati del Cochrane Central Register of Controlled Trials;
- 3) i registri degli studi e i registri dei risultati degli studi (banche dati sulle sperimentazioni cliniche);
- 4) le relazioni HTA sul medicinale oggetto della JCA provenienti dagli Stati SEE in cui è applicabile l'HTAR e da Australia, Canada, Regno Unito e Stati Uniti d'America;
- 5) i dati clinici relativi alla sicurezza e all'efficacia inclusi nel fascicolo di presentazione destinato all'EMA;
- 6) i registri dei pazienti.

Questa sezione deve:

- fornire un elenco delle fonti nelle quali sono state effettuate ricerche sistematiche degli studi pertinenti per la JCA in base all'ambito di valutazione e indicare la data di ciascuna ricerca. La data limite (cut-off) per le ricerche è al massimo tre mesi prima della trasmissione del fascicolo;
- indicare se e quando potrebbero diventare disponibili nuovi dati pertinenti per l'ambito di valutazione.

Tutte le strategie di ricerca devono essere pienamente documentate nell'appendice D.2.

4.2.2. Selezione degli studi pertinenti

In questa sezione deve essere documentato l'approccio per la selezione degli studi pertinenti dai risultati del reperimento di informazioni in base ai criteri di inclusione e di esclusione definiti nella sezione 4.1. Tale indicazione deve essere fornita per ciascun PICO, a seconda dei casi. Se il processo di selezione differisce da quanto suggerito dagli orientamenti metodologici adottati dall'HTACG a norma dell'articolo 3, paragrafo 7, lettera d), dell'HTAR, le differenze devono essere descritte e motivate.

4.3. Analisi e sintesi dei dati

In questa sezione devono essere descritti i metodi utilizzati per l'analisi e la sintesi dei dati. I metodi utilizzati nella preparazione del fascicolo e la loro descrizione devono essere conformi alle norme internazionali della medicina basata su evidenze e tenere conto, se disponibili, degli orientamenti metodologici adottati dall'HTACG a norma dell'articolo 3, paragrafo 7, lettera d), dell'HTAR. Eventuali scostamenti devono essere descritti e motivati.

La documentazione di riferimento di qualsiasi analisi, ossia CSR, protocolli di studio e piani di analisi statistica (anche per le sintesi delle evidenze), e i dettagli di tutto il software utilizzato nonché il rispettivo codice di programma e i relativi output devono essere forniti nelle parti pertinenti dell'appendice D.

Questa sezione copre gli aspetti metodologici che seguono nelle rispettive sottosezioni.

4.3.1. Descrizione dell'impostazione e della metodologia degli studi clinici originali inclusi

4.3.2. Descrizione dei risultati degli studi clinici originali

4.3.3. Confronti diretti mediante meta-analisi a coppie

Il protocollo per le sintesi delle evidenze, compreso il relativo piano di analisi statistica, deve essere fornito nell'appendice D.5.

4.3.4. Confronti indiretti

Il protocollo per le sintesi delle evidenze, compreso il relativo piano di analisi statistica, deve essere fornito nell'appendice D.5.

4.3.5. Analisi di sensibilità

In questa sezione devono essere descritti e motivati i metodi di tutte le analisi di sensibilità effettuate. Devono essere descritti lo scopo o il parametro metodologico cui si riferisce l'analisi di sensibilità, nonché le ipotesi di base.

4.3.6. Analisi dei sottogruppi e altri modificatori di effetto

4.3.7. Specifica di ulteriori metodi, se necessario

In questa sezione devono essere descritti tutti gli altri metodi utilizzati per ricavare i risultati utilizzati nel fascicolo.

5. Risultati

I risultati presentati nel fascicolo devono essere conformi alle norme internazionali della medicina basata su evidenze e tenere conto, se disponibili, degli orientamenti metodologici adottati dall'HTACG a norma dell'articolo 3, paragrafo 7, lettera d), dell'HTAR. Eventuali scostamenti devono essere descritti e motivati.

Nella presentazione dei risultati ci si dovrà avvalere, a seconda dei casi, di testo, cifre e tabelle.

Per quanto riguarda l'efficacia relativa e la sicurezza relativa, devono essere forniti i risultati per ogni studio clinico e sintesi delle evidenze, compresi i confronti diretti e indiretti.

5.1. Risultati del processo di reperimento di informazioni

I risultati delle diverse fasi del processo di reperimento di informazioni devono essere presentati in modo trasparente. Per ciascuno studio devono essere fornite le informazioni seguenti: l'ID di riferimento dello studio, lo status dello studio, la durata dello studio con il cut-off dei dati, se del caso, e i bracci di studio. Per ciascuna fase di reperimento di informazioni devono essere identificati ed elencati gli studi non presi in considerazione nel fascicolo. Per ognuno di essi deve essere specificato il motivo dell'esclusione.

La presentazione dei risultati deve comprendere, nelle rispettive sottosezioni, gli elementi che seguono.

5.1.1. Elenco degli studi condotti o promossi dall'HTD o da terzi

In questa sezione devono essere riferite informazioni su tutti gli studi condotti o sponsorizzati dall'HTD e da terzi di cui all'allegato I, lettera b), dell'HTAR, compresi tutti gli studi che forniscono dati clinici relativi alla sicurezza e all'efficacia provenienti dal fascicolo di presentazione destinato all'EMA. L'elenco deve essere limitato agli studi che coinvolgono pazienti compresi nell'indicazione terapeutica per la quale è stato preparato il fascicolo. In questa sezione deve essere anche indicato se e quando potrebbero diventare disponibili nuovi dati pertinenti per l'ambito di valutazione durante il periodo di valutazione.

5.1.2. Studi individuati nelle ricerche nelle banche dati bibliografiche

In questa sezione devono essere presentati i risultati delle ricerche di studi sul medicinale e sui suoi comparatori, se del caso (ad esempio per le meta-analisi indirette), nelle banche dati bibliografiche.

5.1.3. Studi nei registri degli studi e nei registri dei risultati degli studi (banche dati sulle sperimentazioni cliniche)

In questa sezione devono essere presentati i risultati delle ricerche di studi sul medicinale e sui suoi comparatori, se del caso, nei registri degli studi/nei registri dei risultati degli studi.

5.1.4. Relazioni HTA

In questa sezione devono essere elencate le relazioni HTA disponibili sul medicinale oggetto della JCA provenienti dagli Stati SEE in cui è applicabile l'HTAR e da Australia, Canada, Regno Unito e Stati Uniti d'America. Le relazioni HTA devono essere fornite nell'appendice D.7. Devono essere elencate tutte le ulteriori evidenze pertinenti indicate nelle relazioni HTA che non erano state individuate in altre fonti.

5.1.5. Studi provenienti dai fascicoli di presentazione destinati all'EMA

In questa sezione devono essere elencati tutti gli studi clinici sull'efficacia e sulla sicurezza e, se del caso, altri studi applicabili inclusi nel fascicolo di presentazione destinato all'EMA. Gli studi principali (cardine), se non sono stati utilizzati per nessun PICO, devono essere presentati nell'appendice C e riportati nell'appendice D.6.

5.1.6. Studi provenienti dai registri dei pazienti

In questa sezione devono essere presentati i risultati delle ricerche di studi sul medicinale e sui suoi comparatori, se del caso, nei registri dei pazienti.

5.1.7. Elenco degli studi inclusi in generale e per PICO

In questa sezione deve essere definito l'elenco degli studi inclusi nella descrizione dell'efficacia relativa e della sicurezza relativa per fornire informazioni per ciascun PICO.

5.2. Caratteristiche degli studi inclusi

In questa sezione deve essere fornita una panoramica, in formato tabulare, dell'impostazione dello studio e della popolazione di studio per tutti gli studi inclusi nella descrizione dell'efficacia relativa e della sicurezza relativa per ciascun PICO. In particolare, devono essere fornite informazioni riguardanti:

- il tipo e l'impostazione dello studio;
- la data e la durata dello studio;
- la popolazione di studio arruolata, compresi i criteri di eleggibilità principali e l'ubicazione;
- le caratteristiche dell'intervento e dei comparatori;
- gli endpoint dello studio;
- se del caso, il cut-off dei dati;
- le dimensioni del campione;
- i metodi di analisi.

Gli interventi di studio devono essere caratterizzati e devono essere fornite informazioni sul corso dello studio (ossia i tempi di follow-up previsti ed effettivi per esito).

Gli studi inclusi nel fascicolo devono essere descritti brevemente. Una descrizione dettagliata della metodologia dello studio deve essere fornita nell'appendice A.

5.3. Risultati dello studio riguardanti l'efficacia relativa e la sicurezza relativa

In questa sezione devono essere forniti i risultati riguardanti l'efficacia relativa e la sicurezza relativa in base all'ambito di valutazione.

In questa sezione devono inoltre essere fornite tutte le informazioni necessarie per valutare il grado di certezza degli effetti relativi, prendendo in considerazione i punti di forza e i limiti delle evidenze disponibili. Le informazioni dettagliate, comprendenti tra l'altro la valutazione del RoB, necessarie per valutare il grado di certezza devono tenere conto, se disponibili, degli orientamenti metodologici adottati dall'HTACG a norma dell'articolo 3, paragrafo 7, lettera d), dell'HTAR. Eventuali scostamenti devono essere descritti e motivati.

I dettagli devono essere forniti nelle appendici pertinenti.

5.3.1. Risultati per la popolazione di pazienti <Z-1>

In questa sezione si deve indicare in quale misura le popolazioni di pazienti e/o i comparatori inclusi per studio coprono le pertinenti popolazioni di pazienti/i pertinenti comparatori in base all'ambito di valutazione.

All'interno di questa sezione i risultati per tutti i PICO riguardanti la popolazione di pazienti <Z-1> devono essere presentati in sottosezioni.

Deve essere prevista una sezione distinta per ogni popolazione di pazienti <Z-1>, <Z-2> ecc. specificata nei PICO.

Devono essere fornite informazioni sul tipo di confronto analizzato (ad esempio, confronto diretto, confronto indiretto corretto) e sui bracci di studio pertinenti per studio. Se per la valutazione è stata analizzata una sottopopolazione di uno studio, devono essere descritte le caratteristiche della sottopopolazione pertinente e deve essere indicato il numero di pazienti inclusi.

5.3.1.1. Caratteristiche dei pazienti per PICO < 1 >

In questa sezione devono essere presentate le caratteristiche dei pazienti di tutti gli studi riguardanti la pertinente popolazione di pazienti inclusa per ciascun PICO. Deve essere indicato se le popolazioni di pazienti incluse differiscono da uno studio all'altro. Se solo una sottopopolazione di uno studio rappresenta la popolazione pertinente per la JCA, in questa sezione devono essere indicate le caratteristiche dei pazienti per tale popolazione pertinente.

5.3.1.2. Risultati degli esiti di salute per PICO < 1 > e incertezze nei risultati

All'interno di una data popolazione di pazienti, i risultati relativi agli esiti di salute che descrivono l'efficacia relativa e la sicurezza relativa devono essere indicati per PICO in formato tabulare. La sezione deve iniziare dalla descrizione e dalla motivazione della scelta delle evidenze (tipo di confronto) presentate per il dato PICO < 1 >.

Per qualsiasi ulteriore quesito PICO relativo a una data popolazione di pazienti deve essere aggiunta una nuova sottosezione in cui sono presentati i risultati in termini di esiti di salute per tale quesito PICO.

In questa sezione devono figurare:

- una panoramica degli esiti disponibili (richiesti nell'ambito di valutazione) per studio;
- una panoramica del corso degli studi inclusi, della durata effettiva del trattamento e del periodo di osservazione per l'intervento di studio e il comparatore;
- una descrizione del metodo di sintesi delle evidenze utilizzato, compresi i relativi punti di forza e limiti, nonché gli eventuali fattori derivanti da tali metodi e dalla loro applicazione che possono incidere sulla certezza delle evidenze;
- i risultati richiesti riguardanti l'efficacia relativa e la sicurezza relativa (ossia gli effetti relativi del medicinale rispetto al comparatore). Devono essere inclusi i risultati di tutti i singoli studi, nonché le sintesi quantitative dei risultati, ad esempio derivanti dalle meta-analisi. Devono essere brevemente descritti i risultati delle analisi di ciascuno degli esiti presentati. Occorre chiarire se le evidenze provengono da un confronto diretto o indiretto. I risultati, se sono riferiti per cut-off dei dati, devono essere forniti per tutti gli esiti. Le indicazioni di cut-off dei dati devono essere motivate. Devono essere fornite informazioni sulla quantità dei dati mancanti e sui motivi dei dati mancanti, nonché i risultati di tutte le analisi di sensibilità;
- una descrizione di eventuali questioni che incidono sul grado di certezza degli effetti relativi.

6. Elenco dei riferimenti

Appendici

Appendice A. Elenco tabulare di tutti gli studi inclusi nella JCA e informazioni sui metodi utilizzati

L'appendice deve includere un elenco di tutti gli studi inclusi nella descrizione dell'efficacia relativa e della sicurezza relativa. Per ciascuno degli studi elencati devono inoltre essere fornite informazioni sui metodi di studio e un diagramma di flusso dei pazienti.

Appendice B. Informazioni per valutare il grado di certezza degli effetti relativi (compreso, tra l'altro, il RoB)

Appendice C. Risultati dello studio/degli studi principali provenienti dal programma di sviluppo clinico del medicinale (se non inclusi nella presentazione per quesiti PICO)

Appendice D. Documentazione di riferimento

D.1. Testi integrali dei riferimenti

D.2. Documentazione relativa al reperimento di informazioni

D.2.1. Documentazione delle strategie di ricerca per ciascuna fonte di informazione

D.2.2. Risultati del reperimento di informazioni in formato standard

D.3. Codice di programmazione dei programmi utilizzati per le analisi

In questa appendice devono essere forniti il codice di programma e i relativi output se le analisi e i calcoli corrispondenti non possono essere descritti con un determinato metodo standard.

D.4. Relazioni sugli studi per gli studi clinici originali

In questa appendice devono essere fornite le CSR, compresi i protocolli di studio e i piani di analisi statistica, di cui all'allegato I, lettera b), dell'HTAR.

D.5. Relazioni sugli studi per gli studi di sintesi delle evidenze

In questa appendice devono essere fornite tutte le informazioni e le analisi dei dati aggiornate, pubblicate e non pubblicate, compresi i protocolli di studio e i piani di analisi statistica, di cui all'allegato I, lettera b), dell'HTAR necessarie per gli studi di sintesi delle evidenze.

D.6. Dati clinici relativi alla sicurezza e all'efficacia inclusi nel fascicolo di presentazione destinato all'EMA

In questa appendice devono essere forniti i moduli 2.5, 2.7.3 e 2.7.4 del documento tecnico comune (CTD, formato di presentazione all'EMA) e le CSR (cfr. sezione C.4 della CSR riguardante le relazioni sugli studi). Per ciascuno studio, la CSR deve essere fornita una sola volta.

D.7. Relazioni HTA del medicinale oggetto della JCA

D.8. Informazioni sugli studi basati sui registri

Questa appendice deve includere gli studi sul medicinale provenienti dai registri dei pazienti, se disponibili.

D.9. Informazioni sulle JSC

ALLEGATO II

MODELLO PER LA RELAZIONE DI VALUTAZIONE CLINICA CONGIUNTA

La relazione deve essere conforme alle norme internazionali della medicina basata su evidenze e tenere conto, se disponibili, degli orientamenti metodologici adottati dall'HTACG a norma dell'articolo 3, paragrafo 7, lettera d), dell'HTAR.

Elenco delle abbreviazioni

L'elenco che segue contiene suggerimenti per le abbreviazioni. Può essere adattato alla relazione.

| Abbreviazione | Significato |
|---------------|--|
| ATC | Anatomico Terapeutico Chimico |
| ATMP | Medicinale per terapie avanzate |
| CSR | Relazione sugli studi clinici |
| SEE | Spazio economico europeo |
| EMA | Agenzia europea per i medicinali |
| UE | Unione europea |
| HTA | Valutazione delle tecnologie sanitarie |
| HTACG | Gruppo di coordinamento degli Stati membri per la valutazione delle tecnologie sanitarie |
| HTAR | Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2021, relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE |
| HTD | Sviluppatore di tecnologie sanitarie |
| JCA | Valutazione clinica congiunta |
| JSC | Consultazione scientifica congiunta |
| PICO | Un insieme di parametri per la valutazione clinica congiunta in termini di popolazione di pazienti, interventi, comparatori ed esiti di salute |
| PRIME | Regime per i medicinali prioritari dell'Agenzia europea per i medicinali |
| RCT | Studio controllato randomizzato |
| RoB | Rischio di distorsioni |
| RCP | Riassunto delle caratteristiche del prodotto |
| ecc. | |

Indice**Elenco delle tabelle**

1. Informazioni generali sulla JCA

In questa sezione devono figurare:

- informazioni sul valutatore e sul co-valutatore;
- una panoramica dell'iter procedurale e delle relative date;
- informazioni sulla partecipazione dei pazienti, degli esperti clinici e degli altri pertinenti esperti, nonché sui contributi ricevuti dalle organizzazioni dei pazienti, dalle organizzazioni degli operatori sanitari e dalle società cliniche e scientifiche. I contributi degli esperti e dei portatori di interessi devono essere forniti nell'appendice A;
- informazioni su precedenti JSC a norma dell'HTAR.

2. Contesto

2.1. Panoramica della patologia

In questa sezione devono figurare:

- una sintesi della patologia, compresi i sintomi, l'onere e la progressione naturale della patologia e la sua prevalenza o incidenza negli Stati SEE in cui è applicabile l'HTAR, se tali informazioni sono disponibili;
- una breve descrizione del gruppo di pazienti destinatario e delle sue caratteristiche che si riflettono nell'ambito di valutazione stabilito a norma dell'articolo 8, paragrafo 6, dell'HTAR;
- una breve descrizione del percorso di cura della patologia e dell'eventuale esistenza di variazioni sostanziali da uno Stato SEE all'altro in cui è applicabile l'HTAR, nonché, se del caso, per i diversi stadi e/o sottotipi o le diverse sottopopolazioni della patologia.

2.2. Caratterizzazione del medicinale

2.2.1. Caratteristiche del medicinale

In questa sezione devono essere descritte le caratteristiche del medicinale oggetto di valutazione («medicinale») e devono figurare le informazioni seguenti:

- denominazione commerciale;
- sostanza o sostanze attive;
- formulazione o formulazioni farmaceutiche;
- indicazione terapeutica;
- titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- meccanismo d'azione;
- codice ATC, se già assegnato.

2.2.2. Requisiti/istruzioni per l'uso

Questa sezione deve includere una descrizione dei modi di somministrazione, del dosaggio del medicinale e della durata del trattamento.

2.2.3. Status normativo del medicinale

In questa sezione devono essere descritte le informazioni regolamentari sul medicinale e devono essere forniti dettagli sull'iter procedurale del medicinale nell'UE, ad esempio in termini di qualifica di medicinale orfano, autorizzazione all'immissione in commercio condizionata con eventuali obblighi specifici dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, ATMP o PRIME. Devono inoltre essere fornite informazioni dettagliate sui programmi di accesso precoce/uso compassionevole in corso o pianificati nel SEE.

Se del caso, devono essere inseriti link all'RCP per i dettagli di altre indicazioni terapeutiche approvate e al fascicolo per ulteriori informazioni regolamentari.

3. Ambito di valutazione

In questa sezione deve essere riprodotto l'ambito di valutazione stabilito a norma dell'articolo 8, paragrafo 6, dell'HTAR.

4. Risultati

I risultati presentati in questa sezione devono essere conformi alle norme internazionali della medicina basata su evidenze e tenere conto, se disponibili, degli orientamenti metodologici adottati dall'HTACG a norma dell'articolo 3, paragrafo 7, lettera d), dell'HTAR. Eventuali scostamenti devono essere descritti e motivati.

4.1. Reperimento di informazioni

Questa sezione deve comprendere:

- una descrizione del reperimento di informazioni effettuato dall'HTD;
- una valutazione dell'adeguatezza delle fonti e delle strategie di ricerca dell'HTD.

Devono essere indicate la data dell'elenco degli studi, eseguiti o promossi dall'HTD o da terzi, di cui all'allegato I, lettera b), dell'HTAR, nonché la data delle ultime ricerche del medicinale e dei comparatori nelle banche dati bibliografiche, nei registri degli studi e nei registri dei risultati degli studi (banche dati sulle sperimentazioni cliniche).

Le informazioni dettagliate devono essere fornite nell'appendice B.

4.1.1. Elenco degli studi inclusi in generale e per PICO

In questa sezione devono essere forniti in formato tabulare:

- una panoramica di tutti gli studi inclusi e dei relativi riferimenti in generale e per PICO;
- l'elenco degli studi inclusi dall'HTD che erano stati esclusi nel quadro della valutazione, con la motivazione della loro esclusione.

4.2. Caratteristiche degli studi inclusi e del RoB

4.2.1. Studi inclusi

In questa sezione devono essere indicati, per gli studi inclusi nella valutazione:

- informazioni sull'impostazione dello studio (ad esempio se prevede la randomizzazione, il mascheramento o l'osservazione parallela e i principali criteri di inclusione e di esclusione);
- informazioni sulle popolazioni di studio arruolate (ad esempio diagnosi, gravità generale della patologia e linea terapeutica);
- le caratteristiche degli interventi di studio;
- informazioni sul corso dello studio (ad esempio, i tempi di follow-up previsti ed effettivi per esito);
- informazioni sulla durata dello studio.

4.2.2. RoB

In questa sezione deve essere descritta la valutazione del RoB al livello dello studio, tenendo conto, se disponibili, degli orientamenti metodologici adottati dall'HTACG a norma dell'articolo 3, paragrafo 7, lettera d), dell'HTAR.

4.3. Risultati dello studio riguardanti l'efficacia relativa e la sicurezza relativa

I risultati riguardanti l'efficacia relativa e la sicurezza relativa devono essere presentati in base all'ambito di valutazione stabilito a norma dell'articolo 8, paragrafo 6, dell'HTAR, per PICO.

Deve essere effettuata una valutazione del grado di certezza dell'efficacia relativa e della sicurezza relativa, considerati i punti di forza e i limiti delle evidenze disponibili, tenendo conto, se disponibili, degli orientamenti metodologici adottati dall'HTACG a norma dell'articolo 3, paragrafo 7, lettera d), dell'HTAR.

4.3.1. Risultati per la popolazione di pazienti <Z-1>

In questa sezione si deve indicare in quale misura le popolazioni di pazienti e/o i comparatori inclusi per studio coprono la pertinente popolazione di pazienti/i pertinenti comparatori in base all'ambito di valutazione stabilito a norma dell'articolo 8, paragrafo 6, dell'HTAR.

Per ogni popolazione di pazienti specificata nei PICO deve essere prevista una sezione separata. All'interno di tale sezione i risultati per tutti i PICO riguardanti detta popolazione di pazienti devono essere presentati in sottosezioni.

4.3.1.1. Caratteristiche dei pazienti

In questa sezione devono essere presentate le caratteristiche dei pazienti di tutti gli studi riguardanti la pertinente popolazione di pazienti inclusa per ciascun PICO relativo a tale popolazione.

4.3.1.2. Metodi di sintesi delle evidenze

In questa sezione devono essere descritti brevemente, se del caso, i metodi di sintesi delle evidenze utilizzati dall'HTD, compresi i relativi punti di forza e limiti, nonché gli eventuali fattori derivanti da tali metodi e dalla loro applicazione che possono incidere sulla certezza delle evidenze, tenendo conto, se disponibili, degli orientamenti metodologici adottati dall'HTACG a norma dell'articolo 3, paragrafo 7, lettera d), dell'HTAR.

4.3.1.3. Risultati degli esiti di salute per PICO < 1> e incertezze nei risultati

All'interno di una data popolazione di pazienti, i risultati relativi agli esiti di salute che descrivono l'efficacia relativa e la sicurezza relativa devono essere indicati per PICO. La sezione deve iniziare dalla descrizione e dalla motivazione della scelta delle evidenze (tipo di confronto) presentate per il dato PICO < 1>.

In questa sezione deve essere presentata una panoramica degli esiti disponibili, richiesti nell'ambito di valutazione, per studio.

I risultati riguardanti l'efficacia relativa e la sicurezza relativa (ossia gli effetti relativi del medicinale rispetto al comparatore) devono includere i risultati di tutti i singoli studi, nonché le eventuali sintesi quantitative dei risultati, ad esempio derivanti dalle meta-analisi.

Devono essere brevemente descritti i risultati delle analisi di ciascuno degli esiti presentati.

La descrizione deve menzionare eventuali questioni che incidono sul grado di incertezza degli effetti relativi tenendo conto, se disponibili, degli orientamenti metodologici adottati dall'HTACG a norma dell'articolo 3, paragrafo 7, lettera d), dell'HTAR.

Per qualsiasi ulteriore quesito PICO relativo a una data popolazione di pazienti deve essere aggiunta una nuova sottosezione in cui sono presentati i risultati in termini di esiti di salute per tale quesito PICO.

4.3.2. Risultati dello studio principale provenienti dal programma di sviluppo clinico del medicinale (se non utilizzati per nessun PICO)

4.3.2.1. Caratteristiche dello studio cardine

4.3.2.2. Caratteristiche dei pazienti

4.3.2.3. Risultati degli esiti di salute dello studio cardine e incertezze nei risultati

5. Riferimenti

Appendici

Appendice A. Contributi degli esperti e dei portatori di interessi

Appendice B. Valutazione del reperimento di informazioni

Appendice C. Informazioni e dati supplementari sugli studi, comprese le incertezze nei risultati

*ALLEGATO III***MODELLO PER LA RELAZIONE DI SINTESI SULLA VALUTAZIONE CLINICA CONGIUNTA**

La relazione di sintesi deve essere concisa e offrire una panoramica della valutazione leggibile in modo indipendente. Essa deve tenere conto, se disponibili, degli orientamenti metodologici adottati dall'HTACG a norma dell'articolo 3, paragrafo 7, lettera d), dell'HTAR.

La relazione di sintesi deve includere almeno:

- informazioni generali con almeno una descrizione dell'intervento e della patologia da trattare;
 - l'ambito di valutazione di cui all'articolo 8, paragrafo 6, dell'HTAR;
 - informazioni sulla partecipazione dei pazienti, degli esperti clinici e degli altri pertinenti esperti, nonché sui contributi ricevuti dalle organizzazioni dei pazienti, dalle organizzazioni degli operatori sanitari e dalle società cliniche e scientifiche;
 - tabelle di sintesi comprendenti le incertezze delle evidenze per ciascun PICO con una breve descrizione dei risultati.
-