GRHTA
Glob Reg Health Technol Assess 2026; 13: 301-308
ISSN 2283-5733 | DOI: 10.33393/grhta.2026.3812
POINT OF VIEW

I registri di monitoraggio AIFA come strumento strategico nel quadro italiano di HTA: evoluzione e implicazioni per le politiche sanitarie

Lorenzo Martellone[1,2], **Andrea Zovi**[3], **Giacomo Polito**[2]

[1]Department of Public Health and Infectious Disease, Sapienza University of Rome, Rome - Italy
[2]Hospital Pharmacy, Policlinico Umberto I Hospital, Rome - Italy
[3]Department of Health prevention, Research and emergencies, Italian Ministry of Health, Rome - Italy

AIFA monitoring registries as a strategic tool in the Italian HTA framework: evolution and policy implications

The AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) monitoring registries represent one of the most distinctive regulatory tools within the Italian pharmaceutical governance framework. Initially introduced to support the appropriate use of reimbursed medicines and pharmaceutical expenditure control, they have progressively evolved into an infrastructure linking access to medicines, reimbursement governance, managed entry agreements (MEAs), and real-world data collection. This article examines the evolution and the policy relevance of AIFA monitoring registries within the Italian Health Technology Assessment framework. Firstly, it outlines the main legislative and regulatory milestones shaping the system, from the establishment of AIFA in 2003 to the publication of the 2024 guideline, which formally defined the criteria for registry activation. Secondly, it describes the main registry types, the criteria guiding their establishment, and the role of MEAs within the monitoring process. Thirdly, it provides an updated overview of the current registry landscape based on recent AIFA lists, identifying 340 closed registries (March 2026) and 366 active registries (April 2026), with "*registri propriamente detti*" (comprehensive registries) representing the predominant tool. Among those registries, MEAs were applied in nearly half of cases, with payment by result being the commonest scheme. The article also reviews the use of registry-derived data in peer-reviewed studies across hematology, oncology, cardiovascular diseases, and infectious diseases. Finally, it discusses key challenges, including duplication of information, limited interoperability with healthcare databases, administrative burden and residual discretion in registry activation despite recent transparency reforms. Overall, AIFA monitoring registries emerge as a strategic interface between pharmaceutical regulation, reimbursement governance, and evidence generation.

Keywords: AIFA, Health Technology Assessment, Market access, Monitoring registries

Introduzione

I registri di monitoraggio AIFA rappresentano strumenti tecnico-regolatori che consentono la raccolta di dati clinici, prescrittivi e amministrativi, con l'obiettivo di monitorare l'impiego appropriato dei medicinali rimborsati, di verificarne gli esiti nella pratica clinica e di supportare i meccanismi di rimborso e di gestione del rischio economico nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Nel più ampio panorama dei registri sanitari, i registri di monitoraggio possono essere ricondotti, in senso lato, alla categoria dei registri di prodotto, in quanto finalizzati al monitoraggio dell'impiego di uno o più medicinali e/o indicazioni, distinguendosi dai registri di patologia o di pazienti, che perseguono prevalentemente finalità epidemiologiche, cliniche o di ricerca. I registri AIFA costituiscono oggi uno degli snodi principali attraverso cui il SSN governa l'impiego dei medicinali per i quali sussistono esigenze di monitoraggio legate all'impatto sulla spesa farmaceutica o a specifiche criticità tecnico-scientifiche (come, per esempio, l'incertezza sull'efficacia nella pratica clinica, sulla trasferibilità dei risultati degli studi registrativi o sulla selezione dei pazienti), collegando la pratica clinica reale ai meccanismi di rimborso condizionato e di condivisione del rischio in una prospettiva di Health Technology Assessment (HTA).

Inquadramento legislativo

L'introduzione dei registri di monitoraggio si colloca nel più ampio processo di riorganizzazione della regolazione del farmaco avviato con la Legge 326/2003 (1), che ha istituito l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), attribuendole competenze in materia di negoziazione del prezzo e di rimborsabilità dei medicinali, nonché di monitoraggio della spesa farmaceutica. In questo nuovo assetto regolatorio, caratterizzato

Received: April 23, 2026
Accepted: October 12, 2026
Published online: November 5, 2026

Indirizzo per la corrispondenza:
Lorenzo Martellone
email: lorenzo.martellone93@outlook.it

© 2026 The Authors. This article is published by AboutScience and licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).
Commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutscience.eu

da una crescente attenzione alla sostenibilità economica e all'appropriatezza d'uso dei medicinali, ulteriormente rafforzata dagli interventi di contenimento della spesa introdotti con la Legge 266/2005 (2), è emersa fin dalle prime fasi la necessità di disporre di strumenti operativi in grado di supportare in modo concreto le attività di monitoraggio dell'uso dei farmaci e di governo della spesa farmaceutica. In risposta a queste esigenze, a partire dal 2005 (3), l'AIFA ha avviato il sistema dei registri di monitoraggio, con l'obiettivo di migliorare l'accesso precoce alle terapie innovative, di garantire la sostenibilità e l'accessibilità dei trattamenti, di raccogliere dati epidemiologici e di monitorare l'appropriatezza d'uso. Inizialmente i registri sono stati applicati solamente ai farmaci oncologici, ma l'uso è stato progressivamente esteso negli anni successivi a numerose aree terapeutiche, tra cui malattie infiammatorie, patologie neurodegenerative, cardiologia, reumatologia e malattie dell'apparato respiratorio e neurologiche (3). In questo stesso contesto evolutivo, sin dalle fasi iniziali del sistema, sono stati introdotti accordi di rimborso condizionato, i Managed Entry Agreements (MEA). In una fase iniziale, tali accordi erano caratterizzati da un livello di sofisticazione metodologica inferiore rispetto alle configurazioni attualmente adottate, per poi evolvere progressivamente verso modelli più articolati. Nel corso degli anni successivi, i registri di monitoraggio hanno assunto un ruolo sempre più centrale nell'implementazione operativa di tali accordi, consentendo la verifica degli esiti clinici e l'attivazione dei meccanismi quali *cost-sharing*, *risk-sharing* e *payment by result*. Nella fase iniziale, i registri erano caratterizzati da un'impostazione ancora parzialmente ibrida, in cui, a fronte di piattaforme formalmente *web-based*, la raccolta dei dati clinici avveniva spesso a livello locale con il successivo inserimento manuale nel sistema. Con la Legge n. 135 del 2012 (4), il sistema dei registri è divenuto parte integrante del sistema informativo del SSN (art. 15, comma 10). Di conseguenza, nel 2013, è stata implementata una nuova infrastruttura informativa volta a ottimizzare la gestione informatizzata del trattamento farmacologico (registri *web-based*) e a standardizzare l'intero percorso terapeutico (dall'eleggibilità alla prescrizione, fino al follow-up), garantendo al contempo maggiori qualità, completezza e uniformità dei dati raccolti. L'evoluzione dell'infrastruttura informativa ha inoltre trasformato i registri in strumenti di monitoraggio attivo, nei quali la registrazione dei criteri di eleggibilità, dei dati clinici e della risposta al trattamento rappresenta un requisito per l'accesso e la prosecuzione del trattamento a carico del SSN. In questi anni si è anche rafforzato il ruolo dei registri di monitoraggio come fonti di dati real-world, utilizzati come base informativa nei processi di HTA, inclusa la rinegoziazione di prezzo e rimborsabilità. Successivi provvedimenti normativi (Legge 125/2015, Legge 232/2016, Legge 205/2017) (5-7) hanno progressivamente rafforzato il ruolo dei registri di monitoraggio nel governo della spesa farmaceutica, attribuendo loro funzioni non solo di controllo dell'appropriatezza prescrittiva, ma anche di monitoraggio della spesa, di verifica degli esiti nella pratica clinica e di supporto ai meccanismi di rinegoziazione dei prezzi e di payback, in particolare per i farmaci innovativi. In particolare, per questi ultimi, la legge prevede l'obbligatorietà del monitoraggio (art. 1, comma 404, Legge n. 232/2016). Un'ulteriore evoluzione del sistema dei registri AIFA è avvenuta con la pubblicazione, alla fine del 2024, delle Linee Guida "*Criteri di istituzione del monitoraggio tramite i registri AIFA*" (8). Tali Linee Guida hanno introdotto, per la prima volta, un quadro metodologico strutturato e condiviso per l'istituzione dei registri, esplicitando criteri già presenti nella prassi regolatoria ma finora non formalizzati. Questi provvedimenti si inseriscono in un più ampio processo di revisione della governance farmaceutica italiana, che negli ultimi anni ha coinvolto anche il sistema dei farmaci innovativi, ridefinito dalla Legge n. 207/2024 e dalla successiva Determina AIFA n. 966/2025. Nell'ambito di tale revisione, la Legge n. 207/2024 ha confermato il ricorso ai registri di monitoraggio AIFA per i farmaci innovativi (art. 1 commi 288 e 290), estendendone contestualmente l'utilizzo anche agli antibiotici classificati come Reserve/Listed (art. 1 comma 289). Il percorso regolatorio dei registri di monitoraggio AIFA è riportato nella Figura 1.

Tipologia di registri di monitoraggio AIFA

All'interno del proprio sito istituzionale (9), l'AIFA distingue tra diverse tipologie di registri. Fra questi sono compresi i registri di monitoraggio *propriamente detti*, i registri semplificati, i piani terapeutici *web-based* (PT) e altri registri particolari. Tali strumenti si differenziano per livello di complessità, finalità e tipologia di dati raccolti. I registri di monitoraggio *propriamente detti* (R) rappresentano lo strumento più completo e articolato, in quanto permettono la raccolta sistematica di dati clinici lungo l'intero percorso terapeutico e sono frequentemente associati all'applicazione di MEA, consentendo la verifica degli esiti e l'attivazione di meccanismi di rimborso legati alla risposta al trattamento. I PT costituiscono, invece, uno strumento più semplificato, finalizzato principalmente a regolamentare la prescrizione di specifici medicinali da parte di centri autorizzati, garantendo il rispetto delle indicazioni rimborsate e favorendo il controllo dell'appropriatezza prescrittiva, senza tuttavia prevedere, nella maggior parte dei casi, una raccolta strutturata di dati sugli esiti clinici. Ne rappresentano un esempio i PT relativi agli inibitori di PCSK9 o ai farmaci per l'osteoporosi, nei quali la raccolta delle informazioni è prevalentemente finalizzata alla verifica dell'eleggibilità e della continuità prescrittiva. Al contrario, i registri semplificati (RS) o multi-farmaco (RMS) rispondono all'esigenza di monitorare gruppi di medicinali o specifiche condizioni cliniche con un minor onere informativo, mantenendo comunque una funzione di controllo e di tracciabilità dell'utilizzo dei farmaci. Ne è un esempio la scheda di monitoraggio semplificato multifarmaco per gli anti-VEGF intravitreali, attiva dal 2021, sviluppata per consentire il tracciamento dell'utilizzo di più principi attivi impiegati nella stessa indicazione (come, per esempio, degenerazione maculare legata all'età o edema maculare), attraverso una raccolta dati standardizzata ma meno onerosa rispetto ai registri tradizionali. Infine, sono stati istituiti registri *ad-hoc* per alcune tipologie particolari di medicinali, come quelli autorizzati ai sensi della Legge 648/1996 o caratterizzati da modalità specifiche di accesso e rimborso. La selezione dell'appropriato strumento di monitoraggio dipende, per la maggior parte, dall'interazione tra diverse dimensioni afferenti all'impatto sulla spesa

© 2026 The Authors. Global & Regional Health Technology Assessment - ISSN 2283-5733 - www.aboutscience.eu/grhta

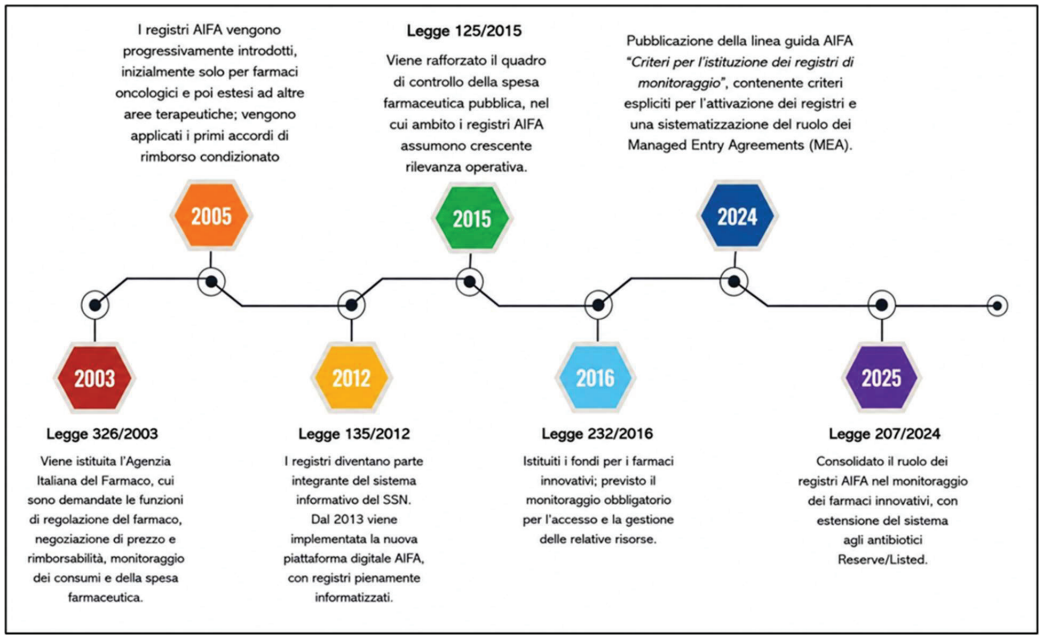


FIGURA 1 - Principali tappe legislative, regolatorie e operative nell'evoluzione dei registri di monitoraggio AIFA nel contesto della governance farmaceutica italiana (2003-2025).

farmaceutica, dalle caratteristiche del medicinale all'organizzazione dell'assistenza farmaceutica (8).

Criteri di istituzione dei registri di monitoraggio e ruolo dei Managed Entry Agreement (MEA)

Nonostante l'ampio utilizzo dei registri di monitoraggio nel corso degli anni e il loro progressivo consolidamento come strumenti centrali nella governance farmaceutica, i criteri alla base della loro istituzione non risultavano formalizzati, fino a poco tempo fa, in modo sistematico e trasparente. La Linea Guida "*Criteri di istituzione del monitoraggio tramite registri AIFA*", pubblicata il 7 novembre 2024 (8), ha avuto lo scopo di rendere espliciti, trasparenti e standardizzati i criteri con cui l'AIFA decide di istituire un registro di monitoraggio e i MEA. La Linea Guida si applica ai dossier di richiesta del prezzo e della rimborsabilità a carico del SSN per la tipologia TN1, vale a dire ai procedimenti di nuova negoziazione per l'ammissione alla rimborsabilità di un medicinale. Non si applica, invece, ai farmaci riconosciuti come innovativi, per i quali l'obbligo di monitoraggio è previsto *ex lege* (6). Come definito dall'AIFA, l'approccio per la valutazione è multidimensionale e discrezionale e tiene conto di due principi fondamentali, che possono essere concomitanti o meno: a) impatto sulla spesa farmaceutica e b) caratteristiche tecnico-scientifiche del medicinale oggetto di negoziazione. A questi criteri si associano dei criteri accessori (criterio dell'aggregazione terapeutica, criterio terapeutico delle terapie avanzate, criterio di istituzione di un MEA, criterio della scadenza brevettuale) in grado di rafforzare o di ridimensionare la decisione. Nessun criterio, fondamentale o accessorio, è di per sé necessario e sufficiente a orientare la decisione (8). L'unico caso in cui l'istituzione di un registro viene "raccomandata" è quando sussistono più criteri tecnico-scientifici rilevanti contemporaneamente. Un riassunto dei criteri per l'istituzione dei registri di monitoraggio è riportato nella Tabella 1.

Nella Linea Guida AIFA (8), i MEA rappresentano uno dei criteri per l'istituzione dei registri di monitoraggio. Sebbene i MEA rappresentino strumenti conseguenti al processo valutativo, nella pratica AIFA fungono anche da driver nella scelta del monitoraggio, in quanto la loro applicazione, soprattutto per gli schemi basati sugli esiti, richiede l'utilizzo dei registri. I MEA rappresentano degli accordi negoziali (10) che possono essere sottoscritti tra l'AIFA e l'azienda farmaceutica titolare del medicinale durante l'iter di definizione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità a carico del SSN. Tali strumenti, progressivamente sviluppatisi a livello internazionale nei primi anni 2000, sono stati concepiti per gestire l'incertezza associata ai nuovi medicinali e per garantire la sostenibilità della spesa farmaceutica. L'Italia è stata uno dei primi Paesi europei ad adottarli in modo sistematico, integrandoli nei processi di negoziazione e supportandone l'applicazione attraverso i registri di monitoraggio AIFA (3, 11, 12). I MEA vengono tradizionalmente distinti in due grandi categorie: accordi finanziari (*financial-based schemes*) e accordi basati sull'esito (*outcome-based schemes*). Secondo la tassonomia internazionale, i MEA possono essere ulteriormente classificati in accordi *patient-level* e *population-level*, in base al livello al quale viene applicato il meccanismo negoziale (singolo paziente o popolazione trattata); quelli associati ai registri di monitoraggio sono esclusivamente *patient-level*. Negli accordi finanziari, comprendenti prevalentemente il *cost-sharing* (CS) e il *capping* (Ca), la rimborsabilità del farmaco non dipende dall'esito clinico del singolo paziente, ma da meccanismi economici predefiniti. Il CS prevede una riduzione del costo del trattamento per la struttura sanitaria indipendentemente dalla risposta clinica del paziente, attraverso un rimborso parziale del costo del medicinale da parte dell'azienda farmaceutica. Tale riduzione può riguardare le fasi iniziali del trattamento (primi cicli di terapia) oppure può essere applicata per l'intera durata della terapia, a seconda delle

© 2026 The Authors. Published by AboutScience - www.aboutscience.eu

TABELLA 1 - Criteri per l'istituzione dei registri di monitoraggio ai sensi della linea guida "Criteri di istituzione del monitoraggio tramite i registri AIFA"

Criteri principali	**Condizioni applicative**
Criterio dell'impatto sulla spesa farmaceutica	Previsione di spesa pari o superiore a € 80 milioni nei primi 3 anni di commercializzazione per la specifica indicazione rimborsata; soglia ridotta a € 50 milioni per farmaci orfani destinati alle malattie rare.
Criterio tecnico-scientifico	Presenza di criticità clinico-regolatorie, come restrittività dei trial rispetto alla popolazione reale, rischio di uso off-label, complessità diagnostica, efficacia limitata nei sottogruppi, incertezza degli esiti o fallimenti precoci. La compresenza di più criteri rafforza l'indicazione al monitoraggio.
Criteri accessori	**Condizioni applicative**
Criterio dell'aggregazione terapeutica	Presenza di almeno un altro medicinale rimborsato o in valutazione appartenente alla stessa indicazione terapeutica o al medesimo algoritmo terapeutico già soggetto a monitoraggio (aggregato terapeutico). Se il monitoraggio dell'aggregato è attivo da meno di 6 anni, è raccomandabile un'analoga modalità di monitoraggio per garantire un'uniformità competitiva; se è attivo da oltre 6 anni, possono essere valutate la non istituzione di un nuovo registro o l'adozione di un monitoraggio semplificato.
Criterio delle terapie avanzate	Medicinale rientrante tra le terapie avanzate ai sensi del Regolamento (CE) n. 1394/2007. Il criterio non è sufficiente da solo, ma assume rilievo se associato ad altri elementi, soprattutto tecnico-scientifici o di impatto sulla spesa. Può orientare verso un monitoraggio dedicato e/o MEA, specialmente in presenza di alto costo o di incertezza sugli esiti.
Criterio della scadenza brevettuale	Medicinale con nuova indicazione terapeutica e perdita della copertura brevettuale prevista entro i successivi 2 anni, con ingresso atteso di generici o biosimilari. In tali casi il monitoraggio non è generalmente raccomandato. Il criterio assume particolare rilievo se il farmaco appartiene a un aggregato terapeutico. In linea generale, registri dedicati a generici o biosimilari non sono previsti, eccezion fatta per specifiche eccezioni regolatorie (p. es., L. 648/1996 o registri multifarmaco).
Criterio di istituzione di un MEA tramite registro di monitoraggio	Strumento applicabile quando, a seguito della valutazione complessiva, emergano esigenze di contenimento dell'incertezza economica o clinica. Gli accordi finanziari (***cost-sharing***, ***capping***) sono principalmente associati a un elevato impatto di spesa; gli accordi ***outcome-based*** (***payment by result***, ***risk-sharing***) all'incertezza sugli esiti clinici o al rischio di fallimenti precoci.

condizioni negoziali previste. Storicamente, il CS è stato frequentemente utilizzato come strumento di differenziazione del prezzo per indicazione terapeutica o per modulare il costo effettivamente sostenuto dal SSN, evitando al contempo ulteriori oneri organizzativi per le strutture sanitarie acquirenti. Il Ca, al contrario, consiste nel fissare un limite massimo di trattamento a carico del SSN. Superata una determinata soglia, definita in numero di cicli, dosi o durata temporale, il costo delle ulteriori somministrazioni viene sostenuto direttamente dall'azienda farmaceutica. In questo modo si pone un tetto alla spesa per il SSN, trasferendo all'azienda il rischio legato a trattamenti di durata o intensità superiore a quella prevista in fase negoziale. Negli accordi basati sull'esito, comprendenti prevalentemente il *payment by result* (PbR*) e il risk-sharing* (RS)*,* il rimborso è invece legato alla risposta clinica dei pazienti. Nel PbR, la tipologia di MEA *outcome-based* maggiormente impiegata, l'azienda rimborsa completamente il costo del trattamento se il farmaco non produce il risultato clinico atteso secondo i criteri definiti all'interno del registro di monitoraggio. Il PbR viene generalmente utilizzato quando esiste incertezza sull'efficacia del trattamento nella pratica clinica reale e/o sulla possibilità di replicare nella popolazione eleggibile gli stessi benefici osservati negli studi registrativi. Per esempio, pazienti trattati in contesti assistenziali reali, spesso più anziani e con un maggiore carico di comorbidità rispetto alle popolazioni selezionate dei trial registrativi, possono presentare un differente profilo rischio-beneficio del trattamento. Nel RS, invece, la logica è quella della condivisione del rischio di inefficacia. Se il paziente non raggiunge l'obiettivo clinico definito nel registro, l'azienda rimborsa una quota del costo sostenuto dal SSN (p. es., 30% o 50%) a differenza del PbR (100%). Il RS rappresenta, in sostanza, un meccanismo intermedio tra un accordo puramente finanziario e un rimborso totale legato all'esito. Il RS viene solitamente impiegato in combinazione con il PbR per modulare progressivamente la condivisione del rischio economico tra SSN e azienda farmaceutica in funzione della durata del beneficio clinico ottenuto dal paziente. Per esempio, in alcuni schemi combinati PbR-RS, il mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico nelle fasi iniziali del trattamento comporta un rimborso del 100% del costo sostenuto dal SSN (PbR), mentre, in caso di fallimento dopo periodi più prolungati di beneficio clinico, il rimborso si riduce progressivamente. Questi schemi, nelle loro diverse declinazioni, hanno rappresentato

una delle caratteristiche distintive del modello italiano dei MEA nei primi anni di sviluppo del sistema. Negli ultimi anni, tuttavia, si è osservata una progressiva riduzione del ricorso agli accordi *outcome-based* più complessi, a favore di strumenti finanziari o di modelli negoziali meno onerosi dal punto di vista gestionale e amministrativo. Le principali tipologie di MEA applicate da AIFA, con i relativi criteri di applicazione, i parametri di definizione economica e alcuni esempi applicativi, sono riportate nella Tabella 2.

Stato attuale dei registri AIFA e impiego come fonti di dati real-world

L'analisi degli elenchi AIFA aggiornati ad aprile 2026 per i registri aperti e a marzo 2026 per quelli chiusi mostra un sistema ampio e tuttora in evoluzione (9). Alla data di conduzione della presente indagine, risultavano N = 340 registri chiusi (Fig. 2) e N = 366 registri aperti. Sia nell'archivio dei registri che nell'elenco di quelli attivi, la tipologia di registro *propriamente detto* risultava prevalente (84,12% negli archivi e 87,57% di quelli attivi). I farmaci oncologici e immunomodulatori antineoplastici risultavano la categoria maggiormente attenzionata (45,43% nell'archivio dei registri chiusi e 71,92% di quelli attualmente aperti), seguita dagli immunosoppressori (12,59% nell'archivio dei registri chiusi e 6,94% di quelli attivi). La durata in giorni dei registri *propriamente detti* mostrava un'elevata variabilità, con una media di 1.997,83 giorni (SD = 1.354,29). Relativamente ai MEA, questi sono stati impiegati nel 49,65% dei registri *propriamente detti* chiusi. Il MEA più impiegato è stato il PbR (38,89% sul totale dei MEA applicati), seguito dal CS (28,40%) e dal *capping* (16,67%). La durata dei MEA applicati ai registri *propriamente detti* è risultata anch'essa molto variabile, con una durata media di 2.213,61 giorni (SD = 1.212,35).

L'AIFA pubblica report relativi ai registri di monitoraggio senza una periodicità stabilita. In questi report, generalmente elaborati dopo la loro chiusura, sono solitamente riportati i principali risultati derivanti dai dati raccolti nei singoli registri, insieme a informazioni aggregate a livello nazionale e regionale riguardanti le caratteristiche demografiche dei pazienti, le caratteristiche dei trattamenti, i dati di mobilità interregionale, indicatori di efficienza gestionale e, quando presenti, i dati relativi agli accordi negoziali (9). Tali dati consentono di descrivere l'utilizzo dei medicinali nella pratica clinica, di monitorare l'appropriatezza prescrittiva e di valutare pattern di trattamento. Tuttavia, va ricordato che i registri AIFA sono stati concepiti principalmente come strumenti regolatori e amministrativi (3). Il loro impiego come fonte di dati real-world rappresenta quindi un utilizzo secondario dei dati raccolti, con alcuni limiti intrinseci legati alla struttura informativa disponibile. Analisi relative ai dati contenuti nei registri sono disponibili anche attraverso approfondimenti presentati in contributi scientifici pubblicati su riviste internazionali *peer-reviewed* e ufficialmente richiamati nel portale istituzionale dell'Agenzia. Questi studi, pubblicati a partire dal 2020, hanno riguardato diverse aree terapeutiche, con una particolare concentrazione nei settori dell'ematologia, dell'oncologia, dell'area cardiovascolare e delle malattie infettive. In ematologia/onco-ematologia, i registri AIFA sono stati ampiamente utilizzati per analizzare pattern prescrittivi, persistenza

TABELLA 2 - Tipologie di MEA ai sensi della linea guida "Criteri di istituzione del monitoraggio tramite i registri AIFA"

Tipologia di MEA	Criteri	Parametri	Esempi
Capping **(Ca)**	Incertezza sul costo complessivo del trattamento o sul costo annuo per paziente, legata alla durata della terapia o al numero di somministrazioni necessarie nella pratica clinica.	(i) Numero massimo di dosi/cicli rimborsabili. (ii) Costo massimo sostenibile dal SSN per il singolo paziente.	Ranibizumab nelle indicazioni oftalmologiche con tetti di trattamento. Antivirali ad azione diretta per il trattamento dell'epatite C cronica.
Cost-sharing **(CS)**	Necessità di modulare il costo effettivamente sostenuto dal SSN o di differenziare il prezzo tra differenti indicazioni terapeutiche, senza introdurre meccanismi di rimborso basati sugli esiti clinici.	(i) Costo teorico del trattamento senza applicazione del CS. (ii) Costo netto sostenuto dal SSN dopo applicazione dello sconto o del rimborso previsto dal CS.	Sunitinib per il trattamento del carcinoma renale metastatico. Erlotinib per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule.
Payment by result **(PbR)**	Incertezza sulla trasferibilità dei risultati degli studi registrativi alla pratica clinica reale e sulla reale effectiveness del trattamento nelle popolazioni trattate dal SSN.	Definizione esplicita dei criteri di risposta/fallimento terapeutico e della finestra temporale entro cui devono essere valutati; rimborso totale nei non responder.	Bevacizumab per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule. Ipilimumab nel trattamento del melanoma metastatico.
Risk-sharing **(RS)**	Analogo al PbR: incertezza sull'efficacia del trattamento nella pratica clinica reale, con necessità di condividere il rischio terapeutico tra SSN e azienda farmaceutica.	Definizione dei criteri clinici di risposta/fallimento e della finestra temporale di valutazione; rimborso parziale nei pazienti non responder.	Schemi combinati PbR-RS in oncologia (p. es., Bortezomib, Cetuximab).

© 2026 The Authors. Published by AboutScience - www.aboutscience.eu

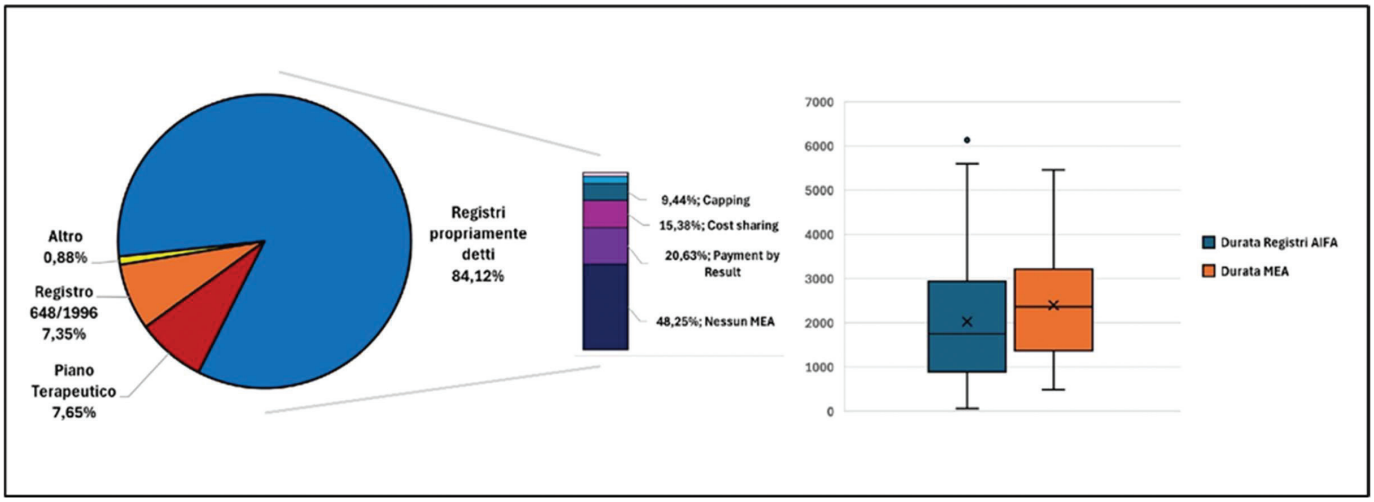


FIGURA 2 - Distribuzione delle tipologie di registri AIFA chiusi al 17/03/2026, con relative tipologie di MEA applicati ai registri *propriamente detti* (sinistra); durata di apertura in giorni dei registri *propriamente detti* e dei corrispondenti MEA (destra). Le classificazioni delle tipologie di registro e dei relativi MEA sono state effettuate sulla base degli elenchi pubblicamente disponibili sul portale AIFA e delle informazioni contenute nella documentazione associata ai singoli registri disponibili al momento dell'estrazione dei dati.

terapeutica, sequenze di trattamento ed esiti clinici nella pratica corrente. Nella leucemia mieloide cronica, analisi sui TKI di seconda generazione hanno evidenziato bassi tassi di switch verso linee successive e *outcome* di sopravvivenza progressivamente sovrapponibili a quelli della popolazione generale, confermando l'elevata efficacia dei trattamenti anche al di fuori dei trial registrativi (13, 14). Ulteriori studi hanno riguardato l'impiego del ponatinib nella pratica clinica italiana, documentando buoni livelli di risposta molecolare, un'elevata persistenza terapeutica e un frequente ricorso a strategie di dose optimization (15, 16). Nella leucemia linfatica cronica, i dati del registro AIFA relativi all'uso frontline dell'ibrutinib nei pazienti con alterazioni di TP53 hanno mostrato risultati favorevoli in termini di sopravvivenza globale e di permanenza nel trattamento (17). Nel setting dei disordini mieloproliferativi, i registri hanno consentito di monitorare l'utilizzo del ruxolitinib nella mielofibrosi, mostrando che, nonostante le modifiche organizzative intervenute durante la pandemia COVID-19, persistenza terapeutica e sopravvivenza globale sono rimaste sostanzialmente stabili (18). Infine, nell'amiloidosi AL, il registro nazionale relativo al trattamento upfront con bortezomib ha documentato tassi rilevanti di risposta ematologica e fattori associati alla sospensione precoce del trattamento (19). Nell'area cardiovascolare, i registri AIFA sono stati utilizzati principalmente per valutare l'impiego dei NOAC nella fibrillazione atriale non valvolare e nel tromboembolismo venoso, nonché degli inibitori di PCSK9 nella dislipidemia familiare. Un primo studio nazionale ha mostrato un utilizzo complessivamente coerente con le raccomandazioni cliniche (20), mentre un'analisi successiva ha evidenziato un frequente ricorso ai dosaggi ridotti, associato soprattutto a età avanzata, insufficienza renale e rischio emorragico (21). Durante la pandemia COVID-19, i registri hanno inoltre documentato una significativa riduzione delle nuove prescrizioni nei mesi del lockdown, con successivo recupero nella fase post-emergenziale (22). Nel campo della prevenzione cardiovascolare, i registri hanno confermato l'effectiveness degli inibitori di PCSK9 nei pazienti con ipercolesterolemia familiare, con riduzioni del colesterolo LDL superiori al 55% (23). Nell'area oncologica, i registri AIFA hanno rappresentato una rilevante fonte di real-world evidence sia per descrivere le caratteristiche della popolazione trattata nella pratica clinica sia per valutare efficacia e pattern d'uso dei trattamenti innovativi. Un'analisi nazionale su oltre 355.000 pazienti e 129 registri oncologici ha evidenziato come i pazienti trattati nella pratica reale risultino mediamente più anziani e con un peggiore performance status rispetto a quelli inclusi nei trial registrativi, confermando solo una parziale generalizzabilità dei risultati sperimentali (24). Nei sarcomi dei tessuti molli, il registro nazionale sulla trabectedina ha incluso 2.633 pazienti, confermando risultati coerenti con gli studi registrativi e migliori esiti nei centri ad alto volume (25). Nell'area delle malattie infettive, i registri AIFA hanno assunto un ruolo strategico durante la pandemia da COVID-19, permettendo la raccolta tempestiva di dati nazionali su utilizzo ed esiti delle principali terapie impiegate nella pratica clinica reale. Rosano et al. (26) hanno mostrato come, durante il lockdown del 2020, le nuove attivazioni di sacubitril/valsartan si siano ridotte di circa il 40%. Russo et al. (27) hanno analizzato 16.462 pazienti ricoverati trattati con remdesivir, osservando una riduzione del rischio di morte con un inizio precoce del trattamento. Successivamente, Torti et al. (28) hanno confrontato 29.553 pazienti ad alto rischio trattati con antivirali orali, suggerendo un vantaggio di nirmatrelvir/ritonavir rispetto al molnupiravir in termini di sopravvivenza.

Criticità legate al sistema dei registri AIFA e possibili sviluppi futuri

Il sistema dei registri AIFA è stato frequentemente descritto in letteratura come un'esperienza peculiare e avanzata nel panorama europeo, soprattutto per l'integrazione

© 2026 The Authors. Global & Regional Health Technology Assessment - ISSN 2283-5733 - www.aboutscience.eu/grhta

tra monitoraggio clinico, gestione della rimborsabilità e MEA (3, 12, 29); tuttavia, tali valutazioni derivano prevalentemente da contributi nazionali e restano limitati i confronti indipendenti internazionali, in particolare quelli relativi a modelli alternativi di governance e alle differenti tipologie di sistemi di monitoraggio adottate nei diversi contesti nazionali. Permangono inoltre alcune criticità operative e strutturali: una quota delle informazioni richieste nei registri risulta spesso già disponibile in altri flussi sanitari, con conseguente duplicazione degli adempimenti informativi e incremento del carico amministrativo per i centri prescrittori. Inoltre, la limitata interoperabilità con altri database clinici e amministrativi nazionali o regionali può ridurre il pieno sfruttamento del potenziale informativo dei dati raccolti e la loro integrazione in analisi real-world più ampie (3). Sempre in un'ottica di valorizzazione dei dati real-world, sono state inoltre evidenziate la limitata disponibilità di meccanismi strutturati di restituzione dei dati contenuti nei registri ai centri partecipanti e le difficoltà di accesso ai dati raccolti per finalità di ricerca indipendente e utilizzo secondario. Sul piano organizzativo, è stato inoltre osservato come l'efficacia del sistema dipenda anche dalla corretta gestione dei flussi informativi e dalla tempestiva chiusura dei trattamenti, condizioni necessarie per l'attivazione dei rimborsi previsti dai MEA; in questo senso, assume un ruolo chiave il farmacista ospedaliero, coinvolto nelle attività di verifica documentale, di monitoraggio delle pratiche e di supporto ai processi di rendicontazione (29). In tale contesto, l'elevato impegno organizzativo richiesto dalla gestione dei MEA *outcome-based*, insieme alla crescente pressione esercitata dalla spesa farmaceutica sui sistemi sanitari, potrebbe rappresentare uno dei fattori che hanno accompagnato la progressiva semplificazione degli strumenti di rimborso e la riduzione del ricorso ai MEA *outcome-based* osservata negli ultimi anni (30). Le Linee Guida pubblicate nel 2024 rappresentano un ulteriore passo in avanti in termini di trasparenza istituzionale, poiché rendono espliciti i criteri generali utilizzati per l'istituzione dei sistemi di monitoraggio. Permangono tuttavia margini di discrezionalità decisionale, coerenti con la natura negoziale e multidimensionale del processo di valutazione, soprattutto se confrontati con approcci maggiormente formalizzati adottati in altri ambiti regolatori, come quello dei farmaci innovativi (31). Il documento, infatti, non definisce algoritmi vincolanti né una corrispondenza univoca tra singoli criteri valutativi e tipologia di strumento adottato. Tale flessibilità può tuttavia risultare funzionale alla necessità di adattare il sistema di monitoraggio alle specifiche caratteristiche cliniche, epidemiologiche, economiche e regolatorie dei singoli medicinali e dei relativi contesti di utilizzo. La maturazione del sistema passerà verosimilmente da una maggiore integrazione dei registri con i flussi sanitari correnti, dalla semplificazione degli adempimenti e dalla capacità di trasformare i dati raccolti in evidenze utili per le decisioni regolatorie e di HTA.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflicts of interest, financial or non-financial, related to the subject matter of this manuscript.

Financial support: This research received no external funding and no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Data availability statement: Data analysed in this study were extracted from publicly available AIFA monitoring registry lists and related documentation cited in the manuscript. The analysis used aggregate registry-level information; no individual patient-level data were collected or analysed.

Bibliografia

1. Legge 24 novembre 2003, n. 326. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici. Gazz Uff. 2003 Nov 25;274(Suppl Ord n.181). Online (Accessed April 2026)
2. Legge 23 dicembre 2005, n. 266. Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2006). Gazz Uff. 2005 Dec 29;302(Suppl Ord n.211) Online (Accessed April 2026)
3. Xoxi E, Facey KM, Cicchetti A. The evolution of AIFA registries to support managed entry agreements for orphan medicinal products in Italy. Front Pharmacol. 2021;12:699466. CrossRef PubMed
4. Legge 7 agosto 2012, n. 135. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, recante disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini. Gazz Uff. 2012 Aug 14;(189 Suppl Ord n. 173) Online (Accessed April 2026)
5. Legge 6 agosto 2015, n. 125. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 19 giugno 2015, n. 78, recante disposizioni urgenti in materia di enti territoriali. Disposizioni per garantire la continuità dei dispositivi di sicurezza e di controllo del territorio. Razionalizzazione delle spese del Servizio sanitario nazionale nonché norme in materia di rifiuti e di emissioni industriali. Gazz Uff. 2015 Aug 14;(188 Suppl Ord n. 49) Online (Accessed April 2026)
6. Legge 11 dicembre 2016, n. 232. Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019. Gazz Uff. 2016 Dec 21;(297 Suppl Ord n. 57) Online (Accessed April 2026)
7. Legge 27 dicembre 2017, n. 205. Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2018 e bilancio pluriennale per il triennio 2018-2020. Gazz Uff. 2017 Dec 29;(302 Suppl Ord n. 62). Online (Accessed April 2026)
8. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Linea guida per l'istituzione dei registri di monitoraggio AIFA. 2024, Online (Accessed April 2026)
9. Agenzia Italiana del Farmaco. Elenco dei Registri di monitoraggio AIFA. Online (Accessed April 2026)
10. Klemp M, Frønsdal KB, Facey K; HTAi Policy Forum. What principles should govern the use of managed entry agreements? Int J Technol Assess Health Care. 2011;27(1):77-83. CrossRef PubMed
11. Ferrario A, Kanavos P. Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience. EMiNet; 2013. Online (Accessed April 2026)
12. Montilla S, Xoxi E, Russo P, Cicchetti A, Pani L. Monitoring registries at Italian Medicines Agency: fostering access, guaranteeing sustainability. Int J Technol Assess Health Care. 2015;31(4):210-213. CrossRef PubMed
13. Breccia M, Olimpieri PP, Olimpieri O, et al; AIFA's Monitoring Registries Group. How many chronic myeloid leukemia patients who started a frontline second-generation tyrosine kinase

© 2026 The Authors. Published by AboutScience - www.aboutscience.eu

inhibitor have to switch to a second-line treatment? A retrospective analysis from the monitoring registries of the italian medicines agency (AIFA). Cancer Med. 2020;9(12):4160-4165. CrossRef PubMed
14. Breccia M, Celant S, Olimpieri PP, et al; AIFA Monitoring Registries Group. Mortality rate in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline second generation tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis by the monitoring registries of the Italian Medicines Agency (AIFA). Ann Hematol. 2021;100(2):481-485. CrossRef PubMed
15. Breccia M, Olimpieri PP, Celant S, et al. Management of chronic myeloid leukaemia patients treated with ponatinib in a real-life setting: A retrospective analysis from the monitoring registries of the Italian Medicines Agency (AIFA). Br J Haematol. 2022;198(6):965-973. CrossRef PubMed
16. Breccia M, Olimpieri PP, Celant S, et al. Effectiveness and management of ponatinib as second-line treatment in chronic myeloid leukemia: an analysis from the monitoring registries of the Italian medicines agency (AIFA). Ann Hematol. 2023;102(5):1257-1259. CrossRef PubMed
17. Rigolin GM, Olimpieri PP, Summa V, et al. Outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia and TP53 aberration who received first-line ibrutinib: a nationwide registry study from the Italian Medicines Agency. Blood Cancer J. 2023;13(1):99. CrossRef PubMed
18. Breccia M, Celant S, Palandri F, et al. Treatment persistence and overall survival in myelofibrosis treated with ruxolitinib were not affected by the covid-19 pandemic, despite the reduced starting dose: analysis of AIFA registries. Ann Hematol. 2025;104(9):4577-4583. CrossRef PubMed
19. Palladini G, Celant S, Milani P, et al; AIFA's Monitoring Registries Group. A nationwide prospective registry of bortezomib-based therapy in light chain (AL) amyloidosis. Leuk Lymphoma. 2022;63(1):205-211. CrossRef PubMed
20. Olimpieri PP, Di Lenarda A, Mammarella F, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in patients with atrial fibrillation: insights from Italian monitoring registries. Int J Cardiol Heart Vasc. 2020;26:100465. CrossRef PubMed
21. Gozzo L, Di Lenarda A, Mammarella F, et al. Starting dose and dose adjustment of non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in a nationwide cohort of patients with atrial fibrillation. Sci Rep. 2021;11(1):20689. CrossRef PubMed
22. Onder G, Olimpieri PP, Celant S, et al; AIFA Monitoring Registries Group. Under-prescription of direct oral anticoagulants for treatment of non-valvular atrial fibrillation and venous thromboembolism in the COVID-19 lockdown period. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(4):e149-e152. CrossRef PubMed
23. Arca M, Celant S, Olimpieri PP, et al. Real-world effectiveness of PCSK9 inhibitors in reducing LDL-C in patients with familial hypercholesterolemia in Italy: a retrospective cohort study based on the AIFA monitoring registries. J Am Heart Assoc. 2023;12(21):e026550. CrossRef PubMed
24. Iacovino ML, Celant S, Tomassini L, et al. Comparison of baseline patient characteristics in Italian oncology drug monitoring registries and clinical trials: a real-world cross-sectional study. Lancet Reg Health Eur. 2024;41:100912. CrossRef PubMed
25. Vincenzi B, Napolitano A, Comandone A, et al. Trabectedin use in soft-tissue sarcoma patients in a real-world setting: data from an Italian national drug-access registry. Int J Cancer. 2023;152(4):761-768. CrossRef PubMed
26. Rosano GMC, Celant S, Olimpieri PP, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on prescription of sacubitril/valsartan in Italy. Eur J Heart Fail. 2022;24(5):855-860. CrossRef PubMed
27. Russo P, Tacconelli E, Olimpieri PP, et al. Mortality in SARS-CoV-2 hospitalized patients treated with remdesivir: a nationwide, registry-based study in Italy. Viruses. 2022;14(6):1197. CrossRef PubMed
28. Torti C, Olimpieri PP, Bonfanti P, et al. Real-life comparison of mortality in patients with SARS-CoV-2 infection at risk for clinical progression treated with molnupiravir or nirmatrelvir plus ritonavir during the Omicron era in Italy: a nationwide, cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2023;31:100684. PMID:CrossRef PubMed
29. Capuozzo M, Celotto V, Ottaiano A, Zovi A, Langella R, Ferrara F. The Italian experience with the use of monitoring registers attached to negotiated agreements (MEAs) of the Italian Medicines Agency is a tool for governance and clinical appropriateness. J Cancer Policy. 2023;38:100450. CrossRef PubMed
30. Traversa G. Il valore dei farmaci. Accesso alle terapie efficaci e sostenibilità della spesa. Il Pensiero Scientifico Editore; 2024.
31. Martellone L, Servidio C, Vaccaro M, et al. The Italian assessment system for innovative medicines: an 8-year retrospective analysis of outcomes, criteria, timelines and funding dynamics. Appl Health Econ Health Policy. 2026;24(3):541-551; Epub ahead of print. CrossRef PubMed

© 2026 The Authors. Global & Regional Health Technology Assessment - ISSN 2283-5733 - www.aboutscience.eu/grhta