

Quale efficacia degli strumenti di governance prescrittiva? Risultati dall'applicazione delle note AIFA

Giaele Moretti¹, Benedetta Dal Canto^{1,2}, Francesco Attanasio³, Alma Martelli^{2,4}, Francesca Ferrè⁵

¹Laboratorio Management e Sanità, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa - Italy

²Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Pisa, Pisa - Italy

³Settore Politiche del farmaco e appropriatezza, Regione Toscana, Firenze - Italy

⁴Dipartimento di Farmacia, Università di Pisa, Pisa - Italy

⁵Centro di Ricerca e Alta Formazione in Health Administration, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università Statale di Milano, Milano - Italy

How effective are prescriptive governance tools? Results from the application of AIFA notes

Introduction: Prescription appropriateness is crucial for healthcare, balancing scientific evidence, optimal benefit/risk ratios and cost-effectiveness in alignment with the National Health System (NHS) sustainability. In Italy, various governance tools, including Notes AIFA, regulate drug reimbursements. This research aims to evaluate the impact of the introduction of Notes AIFA in curbing consumption and expenditures and assessing their lasting effects. We evaluate the effect generated by the Notes in terms of prescriptive appropriateness by assessing their effect on reducing overprescribing phenomena for drugs covered by the Notes. Note 96, focused on the prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults, is used as a case study to evaluate the short- and long-term effectiveness of these tools on prescribing behaviors.

Methods: Using a quasi-experimental approach, administrative data on pharmaceutical consumption in Tuscany over 60 months (22 pre- and 38 post-Note) were analyzed. Interrupted Time Series (ITS) analysis at regional, and local health authorities (LHAs), and primary care group practices (AFTs) was performed.

Results and conclusions: The ITS analysis showed an immediate reduction in consumption rates and spending post-Note 96. This real-world study highlights short-term effectiveness and suggests a positive long-term impact, despite recognizing a physiological increase in consumption at the regional level. The findings emphasize that ongoing continual monitoring of its effectiveness is imperative to promptly identify failures in implementation and mitigate the risk of consumption escalation, potentially reverting to pre-intervention levels.

Keywords: AIFA notes, Appropriateness, Pharmaceutical governance, Real-world evidence

Introduzione

L'appropriatezza prescrittiva e l'uso delle Note nel panorama italiano

La prescrizione appropriata di farmaci ne implica il corretto utilizzo per il trattamento di una condizione patologica, basandosi sulle evidenze scientifiche disponibili. Una prescrizione farmacologica è considerata appropriata quando rispetta le indicazioni cliniche e le modalità d'uso del farmaco, incluse la dose e la durata del trattamento. L'uso

appropriato dei farmaci comporta la scelta del farmaco più idoneo per il paziente, sulla base di un rapporto beneficio/rischio favorevole e considerando anche la sostenibilità per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN). In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è l'ente pubblico nazionale che regola i farmaci per uso umano. Per questo motivo, l'appropriatezza prescrittiva svolge un ruolo di grande rilevanza sia per l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti farmacologici che per l'efficiente allocazione delle risorse del SSN.

All'interno del contesto nazionale italiano, sono stati introdotti diversi strumenti di governance del farmaco con lo scopo di migliorare l'appropriatezza prescrittiva. La regolamentazione ha nel tempo introdotto un'eterogeneità di strumenti volti a ottimizzare le prescrizioni e l'uso dei medicinali. Tra i più significativi si annoverano le Note AIFA (per semplicità, nel testo saranno indicate come Note), i Piani Terapeutici e i Registri di Monitoraggio. Le Note costituiscono uno strumento regolatorio in grado di stabilire le condizioni terapeutiche per le quali un determinato medicinale risulta essere rimborsabile dal SSN (1) e vengono aggiornate e revisionate

Received: January 26, 2024

Accepted: April 30, 2024

Published online: June 10, 2024

This article includes supplementary materials

Indirizzo per la corrispondenza:

Benedetta Dal Canto

email: benedetta.dalcanto@santannapisa.it



periodicamente sulla base delle nuove evidenze scientifiche. I Piani Terapeutici rappresentano invece strumenti volti a garantire continuità nella prescrizione di farmaci a carico del SSN per specifiche patologie, facilitando l'integrazione tra il medico specialista e il medico di medicina generale. Infine, i registri di monitoraggio hanno lo scopo di garantire l'appropriatezza d'uso dei farmaci, soprattutto se innovativi e ad alto costo, in relazione alla loro indicazione terapeutica, associandoli agli eventuali Managed Entry Agreements (MEAs) (2).

Altri strumenti utili al governo del farmaco sono le Linee Guida, solitamente redatte da autorità sanitarie nazionali (per esempio, il National Institute for Health and Care Excellence in UK) o associazioni professionali, che forniscono raccomandazioni e indicazioni basate sulle evidenze scientifiche per l'uso sicuro ed efficace dei farmaci nella pratica clinica. L'applicazione di queste ultime può essere più o meno vincolante per il prescrittore. Nella maggior parte dei Paesi, queste sono concepite come orientamenti fondamentali per garantire un'assistenza efficiente e di elevata qualità, senza tuttavia prevalere sul giudizio professionale dei prescrittori (3). Sebbene le finalità delle Linee Guida possano apparire simili a quelle delle Note, le prime partono dal caso clinico e propongono di volta in volta le possibili terapie farmacologiche mentre le seconde partono dal farmaco, indicando per quali patologie e con quali condizioni i farmaci oggetto di Nota possono essere prescritti e rimborsati dal SSN.

Al fine di monitorare e valutare i consumi, l'appropriatezza e l'efficienza prescrittiva su base regionale e interregionale, i sistemi di misurazione e valutazione delle performance giocano un ruolo cruciale nella valutazione e nel monitoraggio degli strumenti di governo precedentemente descritti (4-6). Tuttavia, pochi studi si sono concentrati sulla valutazione dell'efficacia degli stessi sia a livello nazionale (7,8) che regionale; nell'ultimo caso spesso si tratta di analisi delle prescrizioni da database amministrativi (9-11).

Obiettivo dello studio

Lo studio si pone l'obiettivo di valutare l'efficacia a breve e a medio-lungo termine delle Note come strumento di gestione dell'appropriatezza prescrittiva. In particolare, la scelta di focalizzarsi sulla Nota 96 (per la prescrizione di farmaci a base di vitamina D) deriva dalla rilevanza sul territorio. Infatti, negli anni prima dell'introduzione della Nota si è registrato un incremento significativo nei consumi e nella spesa dovuto a fenomeni di potenziale inappropriata prescrizione dei farmaci oggetto di Nota non sostenuto da evidenze scientifiche. L'utilizzo improprio ha portato il colecalciferolo a essere la prima voce di spesa farmaceutica convenzionata nel 2019 a livello nazionale (12).

Attraverso un'analisi di serie temporali interrotte, vengono quindi esaminati gli effetti sul consumo e sulla spesa associati all'introduzione della Nota 96 per la prescrizione di farmaci impiegati nella prevenzione e nel trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto.

Materiali e metodi

Lo studio adotta un disegno quasi sperimentale (13) basato sull'analisi delle serie temporali interrotte (*Interrupted*

Time Series, ITS) per valutare l'efficacia dell'introduzione della Nota 96 su dati di consumo e spesa nella Regione Toscana.

Study setting

Il SSN italiano, istituito nel 1978 secondo il modello Beveridge, garantisce una copertura universale, finanziata principalmente dalla fiscalità generale, con una maggior parte dei servizi sanitari essenziali gratuiti al momento dell'erogazione. Il modello sanitario italiano è un sistema decentrato che, nel tempo, ha trasferito ampie responsabilità organizzative e di sostenibilità finanziaria in capo alle Regioni, inclusa la governance della spesa farmaceutica (14). A livello nazionale, AIFA è l'autorità responsabile delle attività regolatorie legate all'immissione in commercio dei farmaci, inclusa la negoziazione dei prezzi e dei rimborsi, della definizione di strumenti per la gestione del consumo e della spesa dei farmaci nonché del monitoraggio della spesa (15).

Il Sistema Sanitario della Regione Toscana, setting del presente studio, è organizzato in tre aziende sanitarie locali (AuSL) a cui afferiscono 38 ospedali a gestione diretta, quattro ospedali universitari e 26 distretti sanitari responsabili dell'organizzazione e dell'erogazione dei servizi territoriali. Le 3 AuSL sono raggruppate in tre Aree Vaste (AV), ognuna dotata di un'Azienda Ospedaliero-Universitaria di riferimento, e rappresentano la sede di attuazione della programmazione strategica facilitando il raccordo nella programmazione interaziendale anche per l'ambito farmaceutico, sempre nell'ottica di una stretta collaborazione con il settore regionale. Dal 2012 in Regione è stata avviata la riorganizzazione delle cure primarie a partire dalla creazione e dalla messa a regime delle Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT). L'AFT è quindi una forma organizzativa mono-professionale composta da circa 20-25 medici di medicina generale che operano in un territorio omogeneo e che condivide con le altre aggregazioni funzionali obiettivi e percorsi assistenziali, nonché strumenti per valutare la qualità dell'assistenza, Linee Guida e Audit (16). L'obiettivo principale è dunque quello di affidare ai medici afferenti, secondo obiettivi definiti e concordati con l'AuSL, la tutela della salute della popolazione di riferimento, omogeneizzando i percorsi, sviluppando l'assistenza sul paziente affetto da cronicità e favorendo l'empowerment dei propri assistiti (17).

La Regione Toscana si caratterizza per una forte centralizzazione delle decisioni che riguardano la governance della spesa farmaceutica. Tra le azioni promosse a livello regionale si annoverano il potenziamento della distribuzione diretta dei prodotti farmaceutici, la razionalizzazione del processo di approvvigionamento tramite gare di acquisto centralizzate e l'adozione di strumenti gestionali come il budgeting e il pay for performance, oltre ad azioni che mirano a guidare le scelte prescrittive verso farmaci non coperti da brevetto e/o che presentano un costo inferiore. In questo panorama sono poi applicati su base regionale gli strumenti di carattere nazionale come le Note AIFA, i piani terapeutici e i registri di monitoraggio. In Toscana, la prescrizione dei medicinali oggetto di Nota 96 avveniva in concomitanza con la vaccinazione antinfluenzale per i soggetti over 65, come da delibera regionale (18) e da accordi sugli incentivi da erogare ai medici di medicina generale (19). Tuttavia, nel 2018, per contrastare la notevole variabilità nelle prescrizioni sul territorio sono



stati introdotti obiettivi regionali volti alla razionalizzazione dei consumi e al contenimento della spesa (20).

Dati

Le analisi sugli effetti generati della Nota 96 sono state condotte sui dati amministrativi relativi alla farmaceutica convenzionata della Regione Toscana per gli anni 2018-2022. I dati sono anonimizzati e utilizzati a livello aggregato in compliance con il Regolamento generale sulla protezione dei dati (GDPR) 2016/679 e il Decreto legislativo 101/2018. Le analisi sono state svolte utilizzando i software SAS® 9.4 e STATA® 17.0.

I consumi mensili di confezioni, del tasso delle giornate di terapia (DDD) su popolazione e della spesa sono stati stimati per un periodo complessivo di 60 mesi, comprendente i 22 mesi precedenti all'implementazione della Nota (gennaio 2018-ottobre 2019) e i 38 mesi successivi (dicembre 2019-dicembre 2022). I costi sono stimati in euro (€) e calcolati dalla prospettiva del SSN, al lordo del *pay-back* e al netto degli sconti alle farmacie e della compartecipazione a carico del cittadino. Le analisi sono state svolte a livello aggregato-regionale, a livello di Area Vasta e a livello di AFT (gruppi di medici di medicina generale, MMG).

Metodo

Per l'analisi ITS è stato impiegato un modello lineare generalizzato con distribuzione di Poisson per valutare se il trend post-intervento per le variabili considerate differisse significativamente dal trend pre-intervento, aggiustando per stagionalità.

Il modello di regressione segmentata utilizzato assume la seguente formula (21):

$$\hat{Y}_t = \beta_0 + \beta_1 \times T_t + \beta_2 \times X_t + \beta_3 \times X_t T_t + e_t$$

Dove \hat{Y}_t rappresenta la variabile di *outcome*, T_t rappresenta il tempo (in mesi) trascorso dall'inizio dello studio, X_t è una variabile *dummy* che rappresenta l'intervento, quindi l'introduzione della Nota (periodi di pre-intervento 0, altrimenti 1), e $X_t T_t$ è un termine di interazione tra tempo e intervento.

Inoltre, la popolazione è stata inclusa come variabile di *offset* per convertire gli *outcome* in tassi e aggiustare per qualsiasi potenziale variazione della popolazione, nonostante quest'ultima sia rimasta relativamente stabile nel tempo. Per le analisi a livello regionale e di AV, la popolazione utilizzata è stata la popolazione residente per l'anno di riferimento. Per le analisi a livello di AFT, la popolazione è rappresentata dalla somma dei pazienti afferenti a ciascun medico di base facente parte dell'AFT.

Risultati

Il tasso medio di confezioni mensili per 1.000 abitanti erogate in Regione Toscana nei 22 mesi precedenti all'introduzione della Nota si attesta a 47, con una spesa media mensile pari a 249 euro per 1.000 abitanti, un numero medio di giornate mensili di terapia per 1.000 abitanti pari a 6.057 DDD con un costo medio mensile per 100 giornate di terapia pari a 11 euro.

La Tabella 1 presenta i risultati dell'analisi ITS condotta a livello regionale e per le tre AV per i tre *outcome* di interesse:

TABELLA 1 - Analisi its e variazioni di tendenza degli outcome considerati associati all'implementazione della nota tra il 2018 e il 2022

	Tasso per 1.000 residenti		Introduzione Nota*		Post-introduzione Nota**	
	Prima	Dopo	IRR (95% CI)	P value	IRR (95% CI)	P value
Tasso di confezioni						
Regione Toscana	47	29	0,575 (0,513-0,644)	0,000	1,011 (1,003-1,018)	0,003
AV Nord-Ovest	45	28	0,586 (0,539-0,637)	0,000	1,006 (1,001-1,012)	0,019
AV Centro	46	25	0,537 (0,477-0,603)	0,000	1,018 (1,010-1,025)	0,000
AV Sud-Est	54	38	0,590 (0,531-0,657)	0,000	0,998 (0,991-1,005)	0,603
Tasso di DDD						
Regione Toscana	6,057	3,694	0,561 (0,487-0,647)	0,000	0,996 (0,987-1,005)	0,375
AV Nord-Ovest	6,653	4,032	0,553 (0,490-0,623)	0,000	0,993 (0,985-1,001)	0,073
AV Centro	6,073	3,375	0,492 (0,421-0,575)	0,000	0,996 (0,986-1,006)	0,404
AV Sud-Est	5,115	3,798	0,604 (0,526-0,693)	0,000	0,991 (0,982-0,998)	0,046
Tasso di spesa						
Regione Toscana	249	168	0,585 (0,523-0,656)	0,000	1,011 (1,004-1,018)	0,003
AV Nord-Ovest	231	150	0,590 (0,537-0,649)	0,000	1,009 (1,003-1,015)	0,002
AV Centro	237	145	0,555 (0,487-0,633)	0,000	1,022 (1,013-1,030)	0,000
AV Sud-Est	299	240	0,612 (0,541-0,694)	0,000	0,997 (0,988-1,005)	0,417

*Si considera l'effetto nel mese immediatamente successivo a quello dell'entrata in vigore della Nota.

**Per la valutazione dell'effetto a lungo termine si considera l'effetto nei 38 mesi successivi all'introduzione della Nota.

DDD = *Defined Daily Dose*.

tasso di confezioni, tasso di giornate di terapia e tasso di spesa. La Tabella include anche, per tutti i livelli di analisi considerati, il tasso medio mensile nei mesi precedenti e successivi all'introduzione alla Nota. Rispetto alla valutazione dell'effetto dell'introduzione della Nota 96, nel mese immediatamente successivo (novembre 2019), si registra una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,001$) dei tre *outcome* di interesse. In particolare modo, a livello regionale si verifica una contrazione del 43% in termini di confezioni erogate ($p < 0,001$), del 44% di DDD ($p < 0,001$) e del 42% per la spesa ($p < 0,001$).

Nei mesi successivi e fino al termine del periodo di osservazione (dicembre 2022), si riscontra invece un trend mensile in aumento, in termini sia di numero di confezioni erogate ($p = 0,003$) che di spesa ($p = 0,003$), mentre il tasso di giornate di terapia mantiene una lieve diminuzione (-1%), anche se non statisticamente significativa, anche nel lungo periodo. Il costo medio mensile per 100 giornate di terapia nei 38 mesi dopo l'introduzione della Nota si riduce a 5 euro. L'andamento a livello di AV è quasi speculare a quello regionale, eccetto, per l'AV Sud-Est, che mantiene una lieve (-1%) riduzione significativa ($p = 0,046$) in termini di giornate di terapia. Rispetto alla spesa, nonostante si registri anche in questo caso una lieve riduzione, la differenza non è significativa.

La Figura 1 mostra i risultati dell'analisi ITS a livello regionale degli outcome di interesse, aggiustati per stagionalità, nei tre momenti oggetto di analisi: pre-intervento, intervento e post-intervento. Dalle Figure è possibile evincere come già prima dell'introduzione della Nota si assiste a una leggera diminuzione della spesa, mentre si registra un leggero aumento nelle giornate di terapia e nel numero di confezioni.

In seguito all'introduzione della Nota si assiste a una drastica riduzione delle tre variabili di interesse che tendono ad assumere un andamento crescente nel tempo.

Le analisi sono state condotte anche a livello di AFT al fine di esaminare l'effetto dell'introduzione della Nota (in termini attesi di riduzione) tra gruppi di MMG, ricordando che i medici di base risultano essere tra i maggiori prescrittori dei farmaci oggetto di analisi.

La Figura 2 visualizza graficamente la stima dell'effetto dell'introduzione della Nota nelle 116 AFT toscane per i tre *outcome* di interesse. Per identificare la posizione delle AFT, gli indirizzi di ciascun coordinatore sono stati geolocalizzati e rappresentati su una mappa geografica. Il posizionamento delle AFT è proporzionale alla densità abitativa; in zone urbane (per esempio, Firenze) la numerosità delle AFT è superiore rispetto alle zone rurali quali il Casentino. L'intensità dell'effetto della Nota e quindi la sua efficacia nella riduzione dei consumi nel mese immediatamente successivo sono rappresentate graficamente attraverso l'intensità di colore delle AFT riportate nella Figura, suddivise in quattro fasce. In particolare, l'intensità di colore aumenta all'aumentare dell'effetto. I risultati a livello delle AFT suggeriscono che la variabilità nell'effetto dell'introduzione della Nota si concentra principalmente a livello delle aggregazioni di MMG. Dalla Figura si può anche evincere un possibile effetto positivo di "contagio" nelle aree dove c'è una più alta densità di AFT rispetto alle AFT isolate, come a indicare comportamenti più *compliant* tra comunità di pratica più dense. In tutte le AFT, si osserva un andamento simile a quello rilevato a livello regionale e di AV, con una diminuzione dell'effetto della Nota e un aumento dei consumi nei 38 mesi successivi all'introduzione. I valori

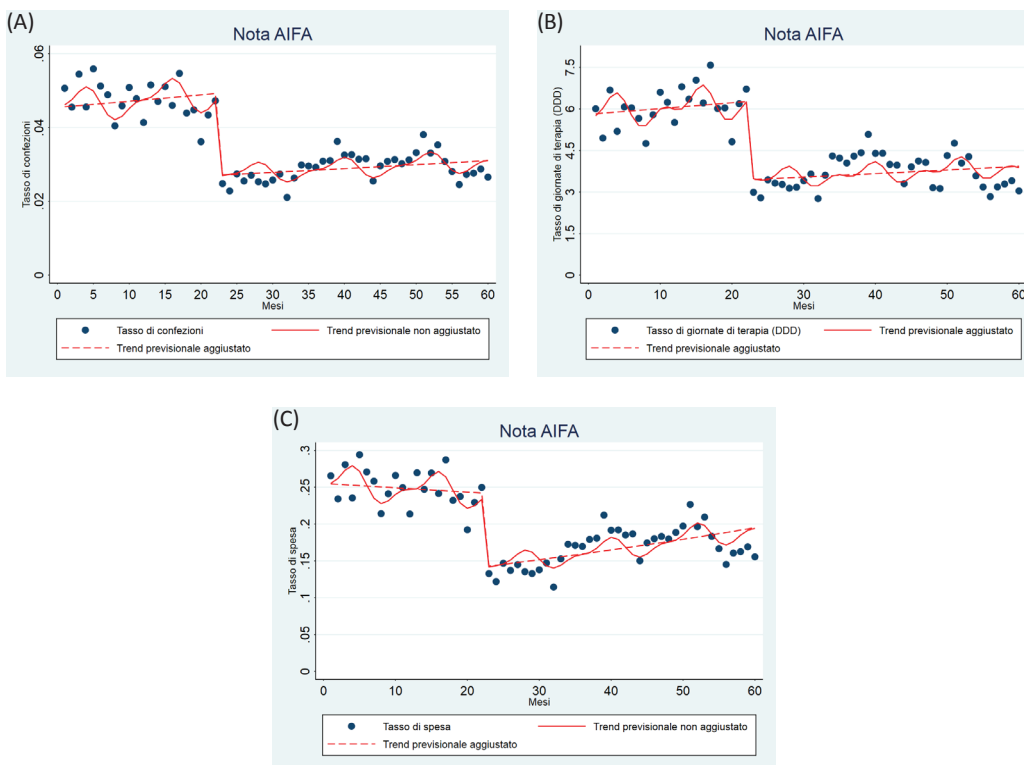


FIGURA 1 - Effetto dell'introduzione della Nota su (A) Tasso di confezioni erogate (B) Tasso di giornate di terapia (DDD), (C) Tasso di spesa.

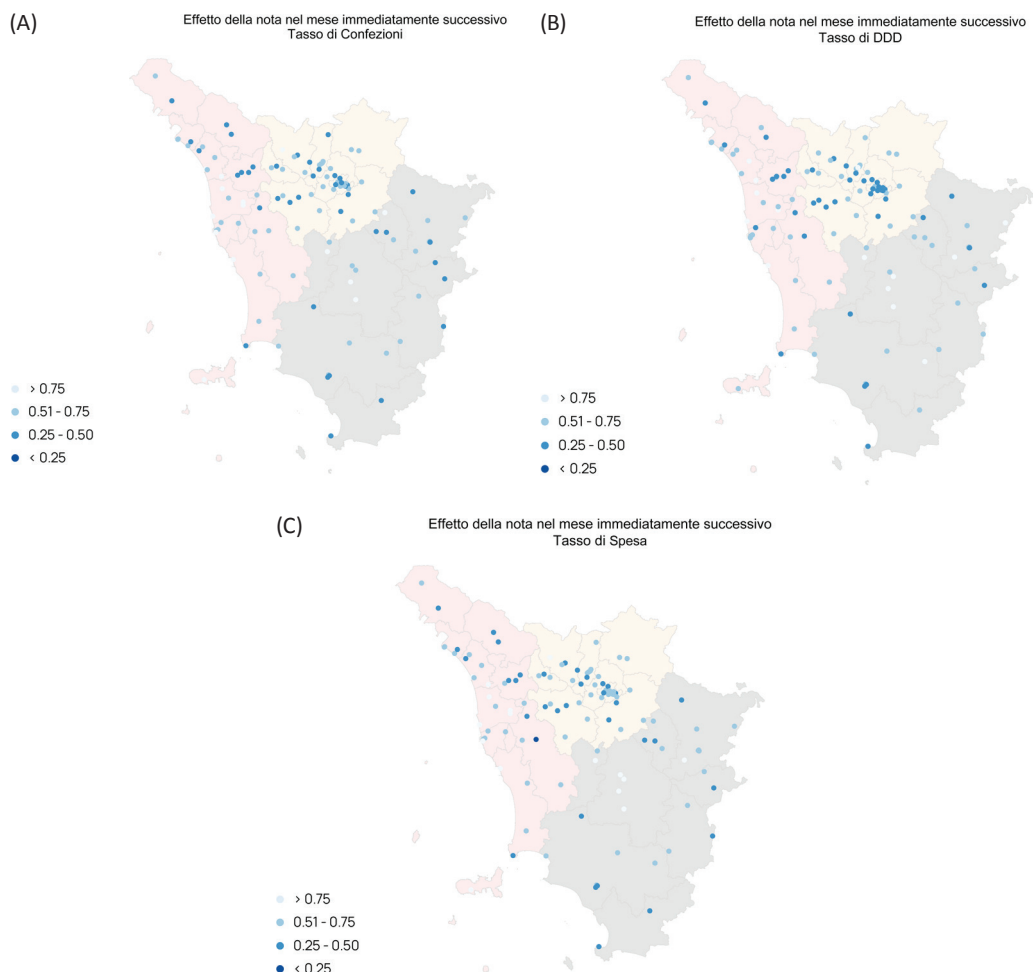


FIGURA 2 - Stima dell'effetto dell'introduzione della Nota 96 per i tre outcome di interesse nel mese immediatamente successivo (Regione Toscana).

Note: Ciascun punto identifica un'AFT e l'intensità dell'effetto aumenta all'aumentare dell'intensità del colore. Le 3 Aree Vaste sono rappresentate nei tre colori differenti (rosa per AV Nord-Ovest, giallo per AV Centro e grigio per AV Sud-Est).

di stima dell'effetto per ciascuna AFT, inclusi i tassi medi pre e post-Nota, sono disponibili nella Tabella 1 presente nel Materiale Supplementare.

Discussione

Lo studio si propone di valutare l'efficacia a breve e a medio-lungo termine delle Note come strumento di governance, focalizzandosi sull'analisi della Nota 96 in Regione Toscana come caso studio. Il rationale che risiede dietro l'istituzione della Nota 96 da parte di AIFA deriva dall'eccessivo aumento dei consumi delle specialità medicinali contenenti i principi attivi colecalciferolo, calcifediolo e colecalciferolo/sali di calcio sul territorio italiano, accompagnato da un'elevata variabilità interregionale. La forte riduzione di spesa, di giornate di terapia e di confezioni erogate immediatamente successiva all'introduzione dello strumento di governance dimostra l'efficacia della stessa in termini di appropriatezza prescrittiva nel breve periodo. L'introduzione della Nota 96, infatti, non solo riduce una possibile esposizione dei pazienti a utilizzi impropri dei medicinali, ma genera al contempo un risparmio delle risorse. Tuttavia, dai risultati ottenuti emerge come nei mesi successivi all'introduzione vi sia stato un

incremento dei consumi a livello regionale, possibile indice di mancata applicazione della Nota da parte del medico prescrittore. L'intervento appare positivo anche se si considera l'effetto sul lungo periodo; rimane infatti un segnale di maggiore appropriatezza su tutte le misure di outcome sebbene si possa riconoscere un fisiologico incremento dei consumi a livello regionale. L'effetto della Nota 96 sulla riduzione della spesa è evidente sebbene possa apparire più ridotto rispetto alla riduzione avvenuta sul tasso di confezioni e di giornate di terapia. Nonostante l'incremento di spesa rilevato nei 38 mesi successivi all'intervento, si osserva come il valore di spesa media mensile per 100 giornate di terapia si mantenga comunque pari a circa la metà del valore rilevato prima dell'introduzione della Nota. Infatti, si passa da una media mensile pre-Nota di 11 euro per 100 giornate di terapia a un valore di 5 euro post-Nota. Ciò indica che, sebbene il tasso di spesa risulti essere in leggero aumento nel post-Nota, si riesce comunque a garantire una buona efficienza prescrittiva, prediligendo formulazioni che a parità di costo siano in grado di coprire un numero maggiore di giornate di terapia.

Le analisi a livello delle tre AV hanno mostrato un andamento dei consumi quasi sovrapponibile a quello regionale. Tra queste, l'AV Sud-Est mostra un comportamento peculiare,

in quanto rappresenta l'unica realtà in cui la riduzione, anche se di lieve entità (1%), viene mantenuta anche nel periodo post-Nota, facendo così supporre un'applicazione maggiore della Nota 96 a livello di questa area. I risultati a livello di AFT suggeriscono che la variabilità nell'effetto dell'introduzione della Nota si concentra principalmente a livello di aggregazioni di MMG. Sebbene le AFT siano nate per armonizzare l'erogazione delle cure primarie e minimizzare le variazioni, la variabilità presente tra gruppi evidenzia l'importante influenza che le differenze tra i comportamenti dei medici di base possono avere sull'efficacia delle politiche sanitarie.

L'obiettivo principale di questo studio è stato valutare le possibili implicazioni di un intervento di politica sanitaria a livello regionale attraverso l'analisi di *real-world data* (RWD). La *real-world evidence* (RWE) derivante dai RWD ha guadagnato crescente rilevanza a livello nazionale e internazionale negli ultimi anni, rivestendo un ruolo chiave nella valutazione dell'efficacia e della sicurezza post-marketing, nell'individuazione di nuove indicazioni terapeutiche e negli studi di farmacoepidemiologia e di farmacoutilizzazione. In modo particolarmente rilevante è emerso, attraverso l'analisi di *real-world* applicata al contesto toscano, il potenziale delle Note nel promuovere processi di adeguatezza all'interno dei Sistemi Regionali. Il monitoraggio dell'efficacia a lungo termine si rende infatti essenziale per individuare eventuali fenomeni di mancata applicazione della Nota che possono svilupparsi successivamente alla sua introduzione, evitando quindi il rischio di assistere a un incremento dei consumi e al conseguente ritorno a valori pre-Nota.

Il presente lavoro ha il limite di considerare, come contesto di applicazione della Nota, un Sistema Sanitario Regionale caratterizzato da un'attenzione all'appropriatezza e all'efficienza prescrittiva particolarmente spiccata. Sarebbe infatti opportuno replicare la seguente analisi esplorativa in Regioni con differenti modelli di governance del farmaco e ampliare l'analisi alle Note che hanno la stessa finalità. Inoltre, sarebbe auspicabile replicare le analisi proposte per tutte le Note, attualmente in vigore e no, che hanno lo scopo di generare una riduzione dei consumi e di fenomeni di iper-prescrizione e inappropriata, così da poter valutare la presenza di eterogeneità nell'effetto tra le Note.

Conclusioni

Attraverso uno studio di *real-world* è stato possibile effettuare una prima valutazione dell'impatto dell'introduzione di una Nota limitativa su consumi e spesa. Dall'analisi dei dati emerge che, se il medico prescrittore si attiene alle indicazioni riportate da AIFA per garantire l'appropriatezza prescrittiva, questo risulta essere un valido strumento di governance, in grado di favorire l'appropriatezza prescrittiva e la sostenibilità del SSN. Tuttavia, nonostante la potenzialità della Nota ormai dimostrata, si rende necessario promuoverne e monitorarne l'impiego sul territorio indirizzando i prescrittori all'utilizzo della stessa in maniera appropriata. I risultati dello studio rappresentano un primo esempio per la valutazione dell'efficacia delle Note come strumento di governance. Lo studio mostra la necessità da parte dei policy maker di interrogarsi sulle azioni da intraprendere per garantirne la durata dell'efficacia

nel lungo termine. Ulteriori studi sono necessari per ampliare l'analisi alle diverse tipologie di Note attualmente in vigore, applicando, se possibile, la metodologia anche ad altre realtà regionali per avere un confronto più ampio.

Acknowledgements

Le opinioni espresse sono quelle degli Autori e non riflettono necessariamente quelle dell'Autorità Regionale. Gli Autori desiderano ringraziare la Prof.ssa Catia Nicodemo per il suo prezioso supporto nello sviluppo della metodologia e i revisori per i commenti costruttivi che hanno contribuito a migliorare il lavoro.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This article has been made possible under a collaboration agreement with the Regional Health Authority of Tuscany.

Author's contributor role: GM and BDC: Conceptualization; Data Curation; Formal Analysis; Methodology; Writing – Original Draft. FA: Validation. AM: Writing – Review & Editing. FF: Conceptualization; Data Curation; Formal Analysis; Methodology; Supervision; Writing – Review & Editing

Data Availability Statement: Data available on request: the data presented in this study are available on request from the corresponding Author. The data are not publicly available due to privacy agreements.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Note AIFA | [Internet]. (Accessed September 2023) [Online](#)
2. Addis A, Martini N. Dalle note limitative ai registri AIFA. *Recenti Prog Med* 2013;104(6):229-235. [Online](#)
3. Panteli D, Arickx F, Cleemput I, et al. Pharmaceutical regulation in 15 European countries review. *Health Syst Transit*. 2016 Oct;18(5):1-122. [PubMed](#)
4. Nuti S. La valutazione della performance in sanità. Il Mulino; 2008. 1–772 p.
5. Vainieri M, Vola F, Ferrè F, Orio G. D', Cerasuolo D, Nuti S. Il sistema di valutazione della performance dei sistemi sanitari regionali, Report 2021 [Internet]. 2022 (Accessed October 2023). [Online](#)
6. Vola F, Benedetto V, Vainieri M, Nuti S. The Italian interregional performance evaluation system. *Research in Health Services & Regions*. 2022;1(1):10. (Accessed October 2023). [CrossRef](#)
7. Armeni P, Jommi C, Otto M. The simultaneous effects of pharmaceutical policies from payers' and patients' perspectives: Italy as a case study. *Eur J Health Econ*. 2016;17(8):963-977. [CrossRef](#)
8. Trotta F, Guerrizio MA, Di Filippo A, Cangini A. Financial Outcomes of Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals in Italy. *JAMA Health Forum*. 2023;4(12):e234611. [CrossRef](#)
9. Willmington C, Vainieri M, Seghieri C. Estimating variations in the use of antibiotics in primary care: insights from the Tuscany region, Italy. *Int J Health Plann Manage*. 2022;37(2):1049-1060. [CrossRef](#)
10. Guidotti E, Vinci B, Attanasio F, Vola F. Effective tools to manage biosimilars prescription: the Italian experience. *Health Policy Technol*. 2021;10(1):45-51. [CrossRef](#)
11. Moretti G, Vinci B, Zito S, Caputo A, Attanasio F, Vainieri M. Monitoring the appropriate prescription of low molecular weight heparins and Fondaparinux through administrative

- data. A retrospective observational study in the Tuscany region. *PLoS One*. 2023 Sep 14;18(9):e0291628. [CrossRef PubMed](#)
12. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto OsMed 2019 (Accessed September 2023). [Online](#)
 13. Hudson J, Fielding S, Ramsay CR. Methodology and reporting characteristics of studies using interrupted time series design in healthcare. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19(1):137. Accessed September 19, 2023. [CrossRef PubMed](#)
 14. Giulio de Belvis A, Meregaglia M, Morsella A, Adduci A, Perilli A, Cascini F, Solipaca A, Fattore G, Ricciardi W, Maresso A, Scarpetti G. Italy: Health System Review. *Health Syst Transit*. 2022 Dec;24(4):1-236. [PubMed](#)
 15. Ministero di Economia e Finanza. Dipartimento delle finanze. Decreto-Legge del 30/09/ 2003 n. 269. Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici. Articolo 48. [Online](#)
 16. Sara Barsanti & Manila Bonciani & Federico Vola & Luca Pirisi, 2016. "Innovatori, indecisi, bisognosi o autonomi. I medici di medicina generale tra integrazione e accountability, MECOSAN, FrancoAngeli Editore, 2016(98):9-39. [CrossRef](#)
 17. Barsanti S, Vola F, Bonciani M. Trade union or trait d'union? Setting targets for general practitioners: A regional case study. *Int J Health Plann Manage*. 2020 Jan;35(1):262-279. [CrossRef PubMed](#)
 18. Regione Toscana. Delibera n.1319 del 27-11-2017-Allegato-A. Nov 27, 2017. [Online](#) (Accessed January 2024)
 19. Regione Toscana. Delibera n.853 del 10-10-2011 – Allegato A. 2011. [Online](#) (Accessed January 2024)
 20. Regione Toscana. Delibera n. 828 del 23-07-2018. 2018. [Online](#) (Accessed January 2024)
 21. Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol*. 2017 Feb 1;46(1):348-355. [CrossRef PubMed](#)