



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

1 20/11/2014

**AIFA CONCEPT PAPER**

**TITOLO: GESTIONE FARMACOLOGICA DEL DISTURBO DA DEFICIT ATTENTIVO  
CON IPERATTIVITA' (ADHD)**

Preparazione del Draft	01/03/2013
Approvazione del Draft e rilascio per la consultazione	15/09/2014
Inizio della consultazione	10/12/2014
Fine della consultazione	09/03/2015

I commenti dovranno essere inseriti nell'apposito [form](#).  
Si precisa che i commenti inviati, pur formando oggetto di valutazione da parte di AIFA, non saranno necessariamente inseriti nel documento definitivo.

## 6 1. PREMESSA

7 Questo documento riassume la posizione dell'AIFA in merito alle problematiche riguardanti il  
8 trattamento farmacologico del Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD acronimo  
9 per l'inglese *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) nei pazienti pediatrici, adolescenti (fino ai  
10 18 anni) e negli adulti, ponendo particolare attenzione alle criticità correlate alle caratteristiche  
11 dei farmaci approvati per questa indicazione e alla loro disponibilità in Italia.

12 L'AIFA, pur non entrando nel merito dei trattamenti non farmacologici, che esulano dalle  
13 competenze dell'Agenzia, riconosce l'elevato impatto sociale di questa patologia e, ritiene  
14 pertanto indispensabile, con il presente documento, approfondire i vari aspetti connessi alle  
15 opzioni terapeutiche disponibili cercando di individuare eventuali necessità cliniche tuttora  
16 inevase nel nostro Paese.

## 17 2. INTRODUZIONE

18 L'ADHD, è una patologia neuropsichiatrica con esordio in età evolutiva caratterizzata dalla triade  
19 sintomatologica disattenzione, impulsività e iperattività motoria. Si distinguono tre  
20 presentazioni cliniche: 1) con disattenzione predominante; 2) con iperattività predominante e 3)  
21 una forma combinata. L'eziologia dell'ADHD è multifattoriale e include fattori genetici e  
22 ambientali la cui interazione contribuisce alla genesi del disturbo.

23 La diagnosi si basa sulla raccolta di informazioni provenienti da molteplici fonti tra cui i  
24 questionari compilati da genitori e insegnanti e l'osservazione diretta. Tale diagnosi, secondo i  
25 criteri dell'American Psychiatric Association, richiede la presenza di almeno 6 sintomi di  
26 disattenzione e/o 6 sintomi di iperattività che devono persistere per almeno 6 mesi e  
27 coinvolgere diverse aree della vita e delle attività quotidiane. Questi sintomi comprendono vari  
28 comportamenti patologici tra i quali l'incapacità a prestare attenzione ai dettagli, la difficoltà a  
29 organizzare e portare a termine compiti e attività, oltre che l'irrequietezza motoria e  
30 l'impossibilità a rimanere seduti. Secondo la nuova edizione del DSM 5 (APA 2013), i sintomi  
31 devono comparire prima dei 12 anni, mentre nella precedente versione (APA 2000) l'età  
32 d'esordio era prima dei 7 anni.

33 Nonostante la sistematizzazione dei criteri di classificazione, la diagnosi di ADHD rimane un  
34 processo complesso che richiede attenzione ed esperienza clinica. L'ADHD, infatti, allo stesso  
35 modo di altre patologie neuropsichiatriche, si sviluppa lungo un *continuum* ed è necessario  
36 individuare una soglia di rilevanza clinica oltre la quale si può fare una diagnosi di deficit di  
37 attenzione. Tale soglia è solitamente rappresentata dalla compromissione funzionale che il  
38 disturbo comporta in termini di resa scolastica e difficoltà nelle relazioni interpersonali.

39 Oltre due terzi dei bambini con ADHD presentano una comorbidità con altri disturbi psichiatrici,  
40 le associazioni più comuni sono con i disturbi dell'apprendimento e della condotta, i disturbi  
41 pervasivi dello sviluppo e i disturbi dell'umore (disturbo depressivo e disturbo bipolare). Per tale  
42 motivo assume particolare importanza la diagnosi differenziale, infatti, se alcuni sintomi quali  
43 disturbo dell'attenzione e l'iperattività/impulsività sono ben definiti, altri quali i disturbi del  
44 comportamento, il disagio scolastico e la disregolazione del tono dell'umore possono essere in  
45 comune con altre diagnosi.

46 La prevalenza mondiale della diagnosi di ADHD nei bambini e adolescenti è stimata intorno al  
47 5,9-7,1%, tuttavia questi valori variano molto tra aree geografiche (Polanczyk et al. 2007;  
48 Willcutt 2012). La prevalenza "amministrativa"\* in Italia, si attesta intorno all'1% nella  
49 popolazione di età compresa tra 6-17 anni (Didoni A et al. 2011), ma un recente studio di  
50 popolazione, con screening mediante questionario e successiva valutazione clinica strutturata,  
51 ha misurato una prevalenza del 3% in un campione di oltre 6.000 bambini ed adolescenti delle  
52 scuole elementari e medie inferiori (Bianchini et al. 2013). In generale il disturbo è prevalente  
53 nel sesso maschile, con un rapporto maschi/femmine pari a 1:2.

54 I sintomi dell'ADHD spesso persistono nell'età adulta (Faraone et al. 2006), infatti, circa il 65%  
55 dei bambini che hanno ricevuto una diagnosi di ADHD mostra ancora sintomi durante l'età  
56 adulta con vari livelli di compromissione funzionale. La forma con disattenzione dominante è  
57 molto più predittiva di una persistenza dei sintomi nell'adulto, rispetto alla forma con  
58 prevalente iperattività, soprattutto se accompagnata da disturbi delle funzioni esecutive  
59 (Kessler et al. 2010).

60 \*Il termine prevalenza "amministrativa" si riferisce al numero di pazienti cui viene formalmente formulata la diagnosi, in questo caso  
61 probabilmente diverso dal numero di persone affette dal disturbo (riconosciute clinicamente o meno: "prevalenza di popolazione o "reale").

62 L'eccessiva focalizzazione su stimoli irrilevanti, scarsa abilità nell'organizzare sia procedure  
63 mentali che comportamenti complessi, in famiglia, sul lavoro, sono tutti esempi di sintomi di  
64 ADHD nell'adulto.

65 L'ADHD dell'adulto è stato riconosciuto come categoria diagnostica nella nuova versione del  
66 DSM 5. I criteri sono gli stessi della diagnosi pediatrica, tuttavia, nell'adulto, per diagnosticare la  
67 patologia, sono sufficienti 5 sintomi di una o di entrambe le dimensioni (disattenzione e  
68 iperattività).

69 Da uno studio condotto dalla WHO World Mental Health su 10 Paesi per valutare la prevalenza  
70 di ADHD nell'adulto (dai 18 ai 44 anni) è emerso che la stima di tale prevalenza si aggira intorno  
71 al 3.4%, con un valore più alto in Francia (7.3%) e più basso in Spagna (1.2%), mentre negli Stati  
72 Uniti è pari al 5.2%. I dati dallo stesso studio evidenziano che la prevalenza dell'ADHD in Italia  
73 varia dal 2,8% al 7,3% (de Graaf R. et al. 2008).

74 Nella popolazione adulta come in quella pediatrica prevale la patologia nel sesso maschile  
75 rispetto al sesso femminile con valori di prevalenza media dell'11.3% e del 5.4%  
76 rispettivamente.

## 77 **La terapia dell'ADHD**

78 I pazienti con ADHD possono essere sottoposti a terapie psico-comportamentali, farmacologiche  
79 o combinate (psico-comportamentali e farmacologiche).

80 E' importante ricordare che gli approcci terapeutici differiscono tra Europa e USA. In Europa,  
81 dove la prescrizione è ristretta anche da norme regolatorie, le linee-guida prevedono, per le  
82 forme lievi e moderate, inizialmente interventi psicosociali (modifiche comportamentali, terapia  
83 cognitiva, terapia familiare, training agli insegnanti, ecc.), mentre negli USA prevale sin dall'inizio  
84 l'indicazione per il trattamento farmacologico. Per entrambi gli approcci è tuttavia ampia la  
85 variabilità per quanto concerne la durata della terapia, il periodo di osservazione, il tasso di  
86 efficacia e i criteri utilizzati per la sua stima.

87 Il trattamento dell'ADHD in Europa è generalmente standardizzato e prevede i seguenti passaggi  
88 nel caso di bambini/adolescenti di nuova diagnosi:

- 89 • la diagnosi e l'inizio della terapia devono essere effettuate e supervisionate da uno  
90 specialista con esperienza nella gestione di pazienti pediatrici con disturbi di carattere  
91 neuropsichiatrico;
- 92 • in seguito alla diagnosi, viene dato inizio alla terapia psico-comportamentale. In accordo  
93 con le Linee Guida europee, internazionali e nazionali (AACAP 2007; AAP 2011; Remschmidt H.  
94 2005; Kutcher S. et al. 2004; ESCAP 2004; NICE 2009 and rev. 2013; SINPIA 2002).
- 95 • la terapia farmacologica viene considerata solo se quella comportamentale non risulta  
96 sufficiente per un adeguato controllo della sintomatologia. Sulla base della ri-analisi dei risultati  
97 dello studio MTA (Multimodality Treatment of ADHD), alcune linee guida Europee riconoscono  
98 che per i bambini con le forme più gravi del disturbo (identificabili come Disturbo Ipercinetico  
99 secondo i criteri del ICD-10, in cui la superiorità del trattamento farmacologico appare maggiore  
100 e l'efficacia degli interventi psicoeducativi minore rispetto alle forme "classiche" di ADHD) sia  
101 quasi sempre necessario il trattamento farmacologico; in questi casi, anche se il parere dei  
102 genitori deve sempre essere rispettato, il trattamento farmacologico dovrebbe essere sempre  
103 consigliato in combinazione con interventi psico-comportamentali qualora alcune settimane di  
104 intervento psicoeducativo dovessero risultare inefficaci (Taylor et al, Eur, Child Adolesc,  
105 Psychiatry 13: S1 7-30, 2004).
- 106 • per quanto concerne la terapia farmacologica, la prima linea di trattamento è costituita  
107 dai farmaci psicostimolanti. Nel caso tale categoria di farmaci non dimostri l'effetto desiderato,  
108 può essere utilizzato un farmaco non stimolante.

109 Al momento della stesura del presente documento, il farmaco psicostimolante approvato in  
110 Italia e nei Paesi Europei per il trattamento dell'ADHD per i bambini e gli adolescenti è il  
111 metilfenidato (presente in diverse specialità medicinali, in diverse forme farmaceutiche e  
112 dosaggi); mentre l'atomoxetina (registrato in vari paesi Europei e in USA) è l'unico farmaco tra i  
113 non stimolanti.

#### 114 **Metilfenidato**

115 Il metilfenidato è un farmaco simile alle amfetamine classificato come stupefacente, pertanto  
116 soggetto a restrizioni riguardanti la prescrizione e la dispensazione. E' considerato a tutt'oggi la

117 terapia farmacologica di riferimento per l'ADHD per i bambini e gli adolescenti, mentre l'uso  
118 negli adulti, ad oggi off-label in Italia, è possibile in alcuni Paesi Europei dove l'autorità  
119 regolatoria ne ha approvato, a fronte di specifica richiesta da parte del titolare AIC, l'estensione  
120 di indicazione al di sopra dei 18 anni.

121 A tal proposito, nei mesi scorsi sono state presentate all'attenzione della Commissione Tecnico  
122 Scientifica (CTS) AIFA alcune richieste per l'inserimento nelle liste di cui alla L.648/96 riguardanti  
123 metilfenidato ed atomoxetina per il trattamento dell'ADHD nella popolazione adulta (continuità  
124 terapeutica e nuove diagnosi).

125 Al momento in cui erano pervenute le suddette richieste, la contestuale domanda di  
126 autorizzazione dell'atomoxetina per la stessa indicazione impediva di fatto l'inserimento del  
127 metilfenidato nelle liste di cui alla Legge 648/96 per l'esistenza di alternativa terapeutica per cui  
128 la CTS ha invitato i richiedenti a "esplorare la possibilità che una simile richiesta di registrazione  
129 possa essere avanzata anche dai titolari delle autorizzazioni di immissione in commercio di  
130 metilfenidato".

131 Alla luce della nuova normativa, la CTS ha successivamente approvato l'inserimento del  
132 metilfenidato in 648/96 (lista classica) per il trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e  
133 iperattività (ADHD) negli adulti già in trattamento prima del compimento del diciottesimo anno  
134 di età. A tal proposito i referenti dell'ISS sono stati incaricati di effettuare l'aggiornamento del  
135 Registro con le modalità (centri prescrittori e/o specialisti) che lo stesso ISS riterrà più  
136 opportune.

137 Riguardo invece la possibilità di inserimento dei principi attivi suddetti anche a beneficio dei  
138 soggetti adulti non precedentemente trattati farmacologicamente prima del compimento dei  
139 18 anni la CTS non si è ancora pronunciata, anche se gli esperti interpellati hanno espresso  
140 parere negativo, ritenendo che non ci siano sufficienti evidenze per supportare l'uso di  
141 metilfenidato e atomoxetina nella terapia dell' ADHD in età adulta in pazienti non  
142 precedentemente trattati in età infantile, in quanto i modesti benefici sono controbilanciati da  
143 effetti collaterali e alta percentuale di sospensione del trattamento.

144 Il trattamento con metilfenidato in Italia va condotto sotto la stretta supervisione di uno  
145 specialista di disturbi comportamentali dell'infanzia.

146 A differenza dell'amfetamina, il metilfenidato inibisce in maniera specifica i trasportatori  
147 sinaptici per la dopamina (DAT) e la noradrenalina e presenta minimi effetti sul rilascio sinaptico  
148 di monoamine e sui meccanismi di accumulo e rilascio dalle vescicole sinaptiche di tali  
149 neurotrasmettitori.

150 Il metilfenidato tende a rimanere legato ai DAT più a lungo rispetto alla cocaina, questo  
151 meccanismo probabilmente è responsabile del minore potenziale d'abuso. A differenza delle  
152 amfetamine, il metilfenidato non inibisce gli enzimi MAO (monoaminossidasi) che aumentano la  
153 disponibilità di monoamine negli spazi intersinaptici.

#### 154 Efficacia clinica

155 I risultati di studi clinici controllati hanno evidenziato che la somministrazione del metilfenidato  
156 è efficace in circa il 70% dei bambini con ADHD.

157 La comparsa dell'effetto terapeutico è rapida; a volte è possibile notare miglioramenti già dal  
158 primo giorno di somministrazione. Una settimana di trattamento è in genere sufficiente per  
159 ottenere benefici valutabili anche in ambito scolastico: aumento dell'attenzione, della capacità  
160 di portare a termine i compiti assegnati e dell'organizzazione della scrittura, riduzione  
161 dell'impulsività, della distrazione e delle interazioni interpersonali conflittuali.

#### 162 Sicurezza

163 Tra i più comuni effetti avversi del metilfenidato sono stati segnalati: cefalea, diminuzione  
164 dell'appetito, perdita di peso, dolore addominale, nausea e vomito, insonnia, aggressività, ansia,  
165 depressione e ipertensione.

166 Meno comuni sono: ideazione suicidaria, diplopia, visione offuscata, sedazione e dispnea,  
167 dispercezioni.

168 Rare, seppur documentate, sono: arresto cardiaco, infarto miocardico, vasculite cerebrale,  
169 leucopenia e trombocitopenia.

170 Nel febbraio 2006, la US Food and Drugs Administration (FDA) ha raccomandato un black box  
171 warning (un riquadro che, nelle schede tecniche, contiene le avvertenze più rilevanti) che  
172 descriva i rischi cardiovascolari dei farmaci stimolanti utilizzati per il trattamento dell'ADHD. I  
173 bambini più piccoli (età < 6 anni) e i pazienti con ritardo mentale sembrano essere più a rischio  
174 d'insorgenza di eventi avversi.

175 Sebbene gli effetti terapeutici del metilfenidato in soggetti con ADHD sono stati ben  
176 documentati in oltre 100 studi di sicurezza ed efficacia (Brown RT et al. 2005), a seguito di rare  
177 segnalazioni di insorgenza di morte improvvisa di origine cardiaca tra i bambini che utilizzavano  
178 farmaci stimolanti, il 22 giugno 2007 la Commissione Europea, ai sensi dell' art. 31 della direttiva  
179 2001/83/EC, ha avviato la rivalutazione del profilo rischio-beneficio del metilfenidato, sulla base  
180 di alcune problematiche che comprendevano patologie cardiovascolari (ipertensione, aumento  
181 del ritmo cardiaco e aritmie cardiache) e cerebrovascolari (emicrania e incidenti  
182 cerebrovascolari).

183 A conclusione della predetta procedura, dall'analisi dei dati disponibili, il Committee for  
184 Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'Agenzia Europea dei medicinali (EMA) ha  
185 stabilito che non era necessaria alcuna restrizione urgente dell'uso dei medicinali a base di  
186 metilfenidato, ma che al fine di minimizzare il rischio, erano necessarie nuove raccomandazioni  
187 per la loro prescrizione, per lo screening dei pazienti prima del trattamento e per il  
188 monitoraggio durante la terapia.

189 Attualmente tutti i pazienti prima del trattamento con metilfenidato e ogni 6 mesi in corso di  
190 terapia, devono essere controllati per verificare se presentano alterazioni della pressione  
191 arteriosa o del ritmo cardiaco e anamnesi familiare o personale per sintomi di probabile origine  
192 cardiovascolare o malattie cardiache.

193 Inoltre, poiché la terapia prolungata con metilfenidato può interferire con la crescita, altezza e  
194 peso devono essere monitorati ad intervalli di almeno 6 mesi. Questo effetto, che non sembra  
195 influenzare l'altezza e il peso finali in età adulta, può essere ridotto al minimo sospendendo il  
196 farmaco per periodi di tempo più o meno lunghi.



197 L'uso del metilfenidato può causare o peggiorare alcuni disturbi psichiatrici, come depressione,  
198 pensieri suicidari, ostilità, psicosi e mania. Tutti i pazienti devono essere attentamente  
199 sottoposti a delle verifiche per individuare la presenza di questi disturbi prima del trattamento e  
200 monitorati attentamente per l'insorgenza di sintomi psichiatrici durante la terapia. Per i pazienti  
201 che assumono il metilfenidato per più di un anno, il medico curante dovrebbe interrompere il  
202 trattamento almeno una volta l'anno, per verificare se la continuazione sia necessaria.

203 Per quanto concerne le formulazioni a rilascio modificato le reazioni avverse sono, in generale,  
204 sovrapponibili a quelle riscontrate con metilfenidato a rilascio immediato. Trial clinici condotti  
205 nella popolazione adulta esposta alle formulazioni a rilascio prolungato di metilfenidato, hanno  
206 riportato casi di disfunzione erettile con frequenza comune. L'insorgenza di tale reazione  
207 avversa non può essere esclusa nei bambini e negli adolescenti.

### 208 Formulazioni

209 Il metilfenidato è disponibile in compresse a rilascio immediato e capsule a rilascio modificato.

210 Le **formulazioni a rilascio immediato** (breve durata d'azione) vengono di solito somministrate 2  
211 o 3 volte al giorno. La breve durata d'azione associata alla variabilità interindividuale nel  
212 metabolizzare il farmaco, potrebbe porre lo specialista in difficoltà nell'individuare rapidamente  
213 l'adeguato dosaggio per il paziente con il conseguente scarso controllo della sintomatologia e  
214 potenziale ridotta compliance al trattamento. Il trattamento con le formulazioni a rilascio  
215 immediato dovrebbe iniziare alla dose di 5 mg, 1 o 2 volte al giorno, aumentando se necessario  
216 fino ad un massimo di 60 mg/die, suddivisa in 2/3 somministrazioni giornaliere (NICE  
217 Technology appraisals, TA98 - Issued: March 2006). Il trattamento deve essere sospeso se non si  
218 rileva una risposta entro un mese dall'inizio della terapia. Le 3 somministrazioni giornaliere  
219 previste con le formulazioni a rilascio immediato determinano delle fluttuazioni dei picchi di  
220 concentrazione associati ad ogni singola somministrazione: un rapido aumento della  
221 concentrazione plasmatica di farmaco con un picco dopo 2 ore, seguito poi da un rapido declino  
222 ( $t_{1/2} \sim 2$  ore). Il rapido aumento della concentrazione plasmatica è responsabile della tolleranza  
223 acuta, mentre il declino rapido successivo causa il ridotto beneficio terapeutico delle  
224 formulazioni a rilascio immediato.

225 **Formulazioni a rilascio modificato** sono formulazioni la cui durata d'azione è di 6-12 ore (*long-*  
226 *acting*). Queste hanno efficacia e sicurezza equivalenti alle formulazioni a rilascio immediato, ma  
227 hanno il vantaggio di ridurre il numero di somministrazioni giornaliere (1-2). Il trattamento può  
228 essere quindi personalizzato a seconda delle esigenze specifiche del paziente (giornata  
229 scolastica, lavorativa, etc.).

230 Tali formulazioni si distinguono in *sustained-release* (SR) ed *extended-release*(ER). Le prime sono  
231 dotate di un sistema di rilascio costante di principio attivo della durata di 8 ore dalla  
232 somministrazione e richiedono 2 somministrazioni giornaliere. Le formulazioni ER sono dotate di  
233 un particolare sistema di rilascio del farmaco: una parte della dose viene rilasciata  
234 immediatamente dopo l'ingestione, garantendo una rapida azione mentre la restante parte  
235 viene rilasciata come una dose costante/regolare per un periodo di tempo più prolungato, fino  
236 ad un massimo di 12 ore dalla somministrazione; richiedono una sola somministrazione  
237 giornaliera.

238 Nelle formulazioni a rilascio modificato, la concentrazione plasmatica di metilfenidato aumenta  
239 rapidamente entro le prime 2 ore dall'ingestione, fornendo un rapido inizio d'azione, seguita da  
240 un aumento più lento nelle 3-4 ore successive, a cui fa seguito poi un declino (più o meno rapido  
241 a seconda della formulazione assunta) fino al valore basale. Tale profilo farmacocinetico  
242 conferisce un'azione che si estende per circa 6-12 ore, eliminando le ampie fluttuazioni di  
243 concentrazione plasmatica del farmaco, con un conseguente controllo continuo della  
244 sintomatologia.

245 Negli Stati Uniti è registrata l'unica formulazione del metilfenidato come cerotto trans-dermico.  
246 Questa formulazione è autorizzata all'uso nei bambini dai 6 ai 12 anni di età affetti da ADHD e  
247 fornisce un rilascio controllato di principio attivo fino ad un massimo di 9 ore, consentendo così  
248 un'unica somministrazione giornaliera del farmaco.

249 Tutte le formulazioni a rilascio prolungato e/o modificato, compresa la transdermica, hanno  
250 mostrato un'ampia variabilità dei parametri farmacocinetici che necessita di essere considerata  
251 per aggiustare la dose prescritta.

252 Disponibilità in Italia

253 In Italia il metilfenidato è autorizzato e presente sul mercato dall'Aprile del 2007 sotto forma di  
254 compresse a rilascio immediato (specialità medicinale Ritalin® 10 mg). Il Ritalin® mostra la sua  
255 efficacia clinica dopo un'ora dalla somministrazione, la sua attività terapeutica dura circa 4 ore e  
256 viene quindi solitamente somministrato 2-3 volte al giorno con un massimo di 60 mg giornalieri.

257 Sul supplemento ordinario n. 13 alla G.U. del 22 febbraio 2013 è stata pubblicata la  
258 determinazione di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) del medicinale Medikinet®,  
259 in forma di capsule rigide a rilascio modificato (30 cps da 5, 10, 20, 30, 40 mg) con le stesse  
260 indicazioni terapeutiche del Ritalin®. Le capsule sono disegnate in maniera tale da rilasciare il  
261 50% del principio attivo subito, permettendo così una dose iniziale per il mattino. Il restante  
262 50% della dose è rilasciato gradualmente nel corso del pomeriggio. Questo dovrebbe  
263 permettere la copertura per la giornata scolastica, senza che il bambino necessiti di ricevere una  
264 seconda dose a metà giornata.

265 Infine, anche il medicinale Equasym®, sempre sotto forma di capsule a rilascio modificato (30  
266 cps da 10, 20, 30 mg) ha ottenuto la AIC come formalizzato tramite determinazione in G.U.  
267 n.172 del 24 luglio 2013. Equasym® è formulato per essere simile alle 2 somministrazioni  
268 giornaliere delle compresse a rilascio immediato. La dose raccomandata inizialmente è 10 mg al  
269 giorno, aumentando se necessario fino ad un massimo di 60 mg/die. Alternativamente,  
270 l'aumento progressivo della dose può essere ottenuto utilizzando le compresse a rilascio  
271 immediato.

272 Non è presente invece in Italia, a differenza di alcuni altri Paesi europei, il farmaco Concerta XL®,  
273 compresse a rilascio prolungato, formulato in modo tale da sostituire le 3 somministrazioni  
274 giornaliere della formulazione a rilascio immediato con una unica somministrazione, e viene di  
275 solito utilizzato quando gli effetti del trattamento devono persistere anche durante la serata. Il  
276 trattamento dovrebbe essere iniziato alla dose di 18 mg al giorno (da assumersi al mattino),  
277 aumentando il dosaggio fino ad un massimo di 54 mg/die.

#### 278 Prescrizione, distribuzione e modalità di accesso

279 Il metilfenidato, autorizzato in Italia come «Ritalin® 10 mg 30 compresse rilascio immediato»,  
280 «Medikinet® 5, 10, 20, 30, 40 mg 30 capsule rigide a rilascio modificato» ed «Equasym® 30

281 capsule a rilascio modificato da 10, 20, 30 mg» è un medicinale soggetto a prescrizione medica  
282 con ricetta ministeriale a ricalco (MMR), in quanto inserito nella tabella II, sezione A del D.P.R. n.  
283 309/1990 recante il "Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze  
284 psicotrope e di prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza", e  
285 successive modifiche secondo la legge 49/2006 (Gazzetta Ufficiale Suppl. Ordinario del 15-3-  
286 2006). Nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) si deve utilizzare la ricetta in triplice  
287 copia «a ricalco» del ricettario, approvato con decreto del Ministero della Salute. La prescrizione  
288 deve essere effettuata su diagnosi e piano terapeutico (PT) dei centri specialistici, individuati  
289 dalle Regioni e province autonome di Trento e Bolzano (Centri di Riferimento) coordinandosi  
290 con i servizi territoriali di neuropsichiatria infantile, i medici pediatri di libera scelta o il medico  
291 di medicina generale che ha il paziente tra i propri assistiti e con inserimento nel PHT  
292 (Prontuario della distribuzione diretta). I tre medicinali hanno quindi classe di rimborsabilità  
293 A/PT/PHT e regime di fornitura MMR.

294 Inoltre, poiché presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) nel 2007 è stato istituito il Registro  
295 nazionale ADHD, ai fini della prescrizione del farmaco, i Centri regionali di riferimento, sono  
296 tenuti a trasmettere all'ISS i dati previsti dal "Protocollo diagnostico e terapeutico della  
297 sindrome da iperattività e deficit di attenzione per il Registro Nazionale ADHD". Il programma è  
298 nato con la finalità di garantire il monitoraggio e l'accuratezza diagnostica dell'ADHD e  
299 l'appropriatezza prescrittiva dell'eventuale terapia farmacologica.

### 300 Scorte del medicinale durante i viaggi

301 Essendo il medicinale classificato come stupefacente, il Ministero della Salute ha predisposto e  
302 pubblicato sul proprio sito Istituzionale una specifica sezione dal titolo "Medicinali stupefacenti  
303 al seguito dei viaggiatori" per consentire ai pazienti e loro familiari di essere informati in merito  
304 al trasporto di una specifica scorta del medicinale sulla base di quanto indicato nel Decreto del  
305 Ministero della Salute 16 novembre 2007 (G.U. Serie Generale, n. 278 del 29 novembre 2007).  
306 La scorta è prevista essere pari a 30 giorni di trattamento ma in caso di ulteriori necessità  
307 (dichiarata dal medico e supportata dal PT) è possibile estendere il quantitativo fino a coprire 3  
308 mesi di trattamento.

309 Se il paziente è già all'estero ed ha necessità di acquistare il medicinale nel Paese ospitante per  
310 poi portarlo con sé in Italia, deve attenersi alle leggi doganali del Paese ospitante (International  
311 Narcotics Control Board - Travellers).

312 E' sempre consigliabile avere con sé la documentazione (tra cui il PT) tradotta nella lingua del  
313 Paese dove si intende recarsi per poter ottenere una eventuale prescrizione sul posto.

#### 314 **Atomoxetina**

315 L'atomoxetina, un inibitore selettivo del reuptake della noradrenalina, è registrata per il  
316 trattamento dell'ADHD nei bambini di età uguale o superiore a 6 anni e negli adolescenti. Non è  
317 noto come il farmaco riduca i sintomi nel deficit di attenzione e iperattività, tuttavia si ritiene  
318 che la noradrenalina svolga un importante ruolo nel regolare l'attenzione, l'impulsività e i livelli  
319 di attività. Il farmaco ha un basso potenziale di abuso ma impiega diverse settimane per  
320 manifestare i suoi effetti terapeutici. L'atomoxetina è stata dapprima introdotta sul mercato  
321 negli USA nel novembre del 2002 e poi successivamente nel Regno Unito nel maggio del 2004. In  
322 quasi tutti i Paesi dell'Unione Europea (UE), il farmaco è stato autorizzato a seguito di procedura  
323 di mutuo riconoscimento. In Italia, la specialità medicinale Strattera®, a base di atomoxetina, è  
324 stata autorizzata nell'Aprile del 2007.

325 A seguito di presentazione di estensione delle indicazioni da parte dell'Azienda titolare di AIC  
326 anche nell'adulto (continuità terapeutica e nuove diagnosi), la CTS AIFA ha disposto che  
327 l'indicazione di Strattera® sia estesa al trattamento dell'ADHD nei bambini a partire dai 6 anni di  
328 età, degli adolescenti e negli adulti come parte di un programma multimodale. Il trattamento  
329 dovrà essere iniziato da un medico specialista nel trattamento dell'ADHD come un pediatra, un  
330 neuropsichiatra dell'infanzia e dell'adolescenza e uno psichiatra. La diagnosi dovrà essere  
331 effettuata secondo i criteri stabiliti dall'attuale DSM (V).

332 Il Comitato Prezzi e rimborsi AIFA ha concesso nella seduta di aprile 2014 la rimborsabilità  
333 dell'indicazione agli adulti.

334 La CTS ha ritenuto necessario che anche i pazienti adulti siano inseriti in apposito Registro  
335 analogamente a quanto accade per i pazienti pediatrici, a tal proposito è stato richiesto ai  
336 referenti dell'ISS di attivarsi per aggiornare il Registro e adeguarsi a tale decisione.

337 Ad oggi , l'ISS ha provveduto a richiedere agli Assessorati Regionali l'individuazione dei Centri di  
338 riferimento regionali.

### 339 Efficacia

340 L'efficacia dell'atomoxetina è stata valutata attraverso 8 studi controllati verso placebo condotti  
341 in circa 1500 pazienti, di cui più di 1000 erano bambini e adolescenti. Alcuni dei pazienti, sia  
342 pediatrici che adulti, sono stati seguiti in studi in aperto per vari anni (periodo di tempo  
343 superiore a 3 anni) per ottenere dati relativi all'efficacia e alla sicurezza del trattamento a lungo  
344 termine.

345 Negli studi l'atomoxetina è risultata superiore al placebo nel controllare l'iperattività in base alla  
346 scala ADHD RS e in base alla scala Clinical Global Impression (CGI). Gli studi randomizzati,  
347 controllati, hanno dimostrato che l'atomoxetina può migliorare l'ADHD nei bambini che  
348 presentano in concomitanza disturbo oppositivo provocatorio, tic e disturbi riferibili ad autismo.  
349 Negli studi a lungo termine, l'atomoxetina è stata più efficace nel prevenire le recidive e  
350 mantenere la remissione dei sintomi.

351 L'atomoxetina, se paragonata ai farmaci stimolanti, presenta in generale un profilo di efficacia  
352 leggermente minore (differenza media standardizzata di circa 1.0 degli stimolanti verso 0.7 per  
353 atomoxetina).

354 Secondo i risultati di studi open label e studi in cieco randomizzati, che paragonavano il  
355 metilfenidato e l'atomoxetina, il primo è risultato più efficace o equivalente all'atomoxetina nel  
356 ridurre sintomi o comportamenti target. La maggior parte di questi studi erano sponsorizzati,  
357 dai produttori di farmaci stimolanti.

358 Tuttavia occorre sottolineare la scarsità degli studi comparativi tra metilfenidato e atomoxetina  
359 (Hanwella et. Al 2011).

### 360 Sicurezza

361 Tra i più comuni effetti avversi dei medicinali a base di atomoxetina sono stati segnalati: cefalea,  
362 diminuzione dell'appetito, dolore addominale, nausea, vomito ed ipertensione.

363 Comuni sono: riduzione dell'appetito e perdita di peso (all' inizio del trattamento in particolare  
364 se il dosaggio viene aumentato troppo rapidamente) insonnia, irritabilità, vertigini, stipsi,  
365 dispepsia, dermatite e affaticamento.

366 Non comuni sono: aggressività, eventi correlati al comportamento suicidario, sincope, mancanza  
367 di eiaculazione. Altri effetti indesiderati comprendono psicosi (incluse allucinazioni),  
368 depressione, ansia, tic, convulsioni, parestesia, prolungamento dell'intervallo QT, difficoltà di  
369 minzione, ritenzione urinaria, priapismo, fenomeno di Raynaud, funzionalità epatica con valori  
370 anomali, ittero, insufficienza epatica acuta.

371 L'insorgenza del rischio di comportamento suicidario, comprendendo con ciò tentativi di  
372 suicidio, ideazione suicida e/o comportamenti correlati come autolesionismo, ostilità e  
373 instabilità dell'umore, nei bambini e adolescenti trattati con atomoxetina ha indotto la  
374 Commissione Europea (17 dicembre 2004) a deferire la questione all'EMA ai sensi dell'articolo  
375 31 della direttiva 2001/83/EC. A conclusione di tale procedura, le informazioni di sicurezza  
376 riportate nei riassunti delle caratteristiche dei prodotti dei medicinali contenenti atomoxetina  
377 sono state integrate con un avvertimento concernente il rischio di comportamento suicidario.  
378 Pertanto, quando viene intrapresa la somministrazione di medicinali a base di atomoxetina, si  
379 richiede un monitoraggio di eventuali manifestazioni comportamentali anomale, pensieri  
380 suicidari o peggioramenti del quadro clinico psichiatrico. Inoltre, a seguito di segnalazioni di rari  
381 casi di danno epatico grave conseguenti l'uso di atomoxetina, è stato raccomandato di  
382 informare i pazienti sulla possibile insorgenza di danno epatico e di come riconoscere i sintomi  
383 di tale danno (dolore addominale intenso, nausea persistente di eziologia ignota, malessere,  
384 urine scure o ittero) per richiedere rapidamente l'intervento medico.

385 Particolare attenzione va anche rivolta agli effetti cardiovascolari che possono essere indotti dal  
386 farmaco. Nel febbraio del 2006, l'Autorità regolatoria competente Inglese (MHRA), in  
387 considerazione di segnalazioni spontanee riguardanti il prolungamento dell'intervallo QT  
388 associato al trattamento con atomoxetina ha raccomandato l'utilizzo con cautela di tale  
389 medicinale nei pazienti con QT prolungato congenito o acquisito o con una storia familiare di  
390 prolungamento del QT.

391 Nella popolazione pediatrica e adolescenziale (Bushe CJ, Savill NC. 2013) gli eventi correlati al  
392 suicidio e quelli cardiovascolari per atomoxetina sono simili a quelli riportati per metilfenidato.

### 393 Formulazioni e disponibilità in Italia

394 In Italia il medicinale a base di atomoxetina è autorizzato dal 2007 sotto forma di capsule rigide  
395 a rilascio immediato (Strattera® capsule rigide da 5-10-18-25-40-60-80-100 mg).

396 Strattera® può essere somministrato in una singola dose giornaliera al mattino, e inizialmente  
397 ad una dose totale giornaliera di circa 0,5 mg/kg. La dose iniziale deve essere mantenuta per  
398 almeno 7 giorni prima di aumentarla progressivamente in funzione della risposta clinica e della  
399 tollerabilità. La dose di mantenimento consigliata è di circa 1,2 mg/kg/die (in base al peso del  
400 paziente e ai dosaggi di atomoxetina disponibili).

### 401 Prescrizione, distribuzione e modalità di accesso

402 Nell'ambito del SSN, l'atomoxetina è soggetta a ricetta limitativa (RNRL).

403 La prescrizione deve essere effettuata su diagnosi e piano terapeutico dei centri specialistici,  
404 individuati dalle Regioni e province autonome di Trento e Bolzano (Centri di Riferimento)  
405 coordinandosi con i servizi territoriali di neuropsichiatria infantile, i medici pediatri di libera  
406 scelta o il medico di medicina generale che ha il paziente tra i propri assistiti e con inserimento  
407 nel PHT. Il farmaco è in classe di rimborsabilità A/PT/PHT e regime di fornitura RNRL.

408 Anche per l'atomoxetina, ai fini della prescrizione del farmaco, i Centri regionali di riferimento,  
409 sono tenuti a trasmettere all'ISS i dati previsti dal "Protocollo diagnostico e terapeutico della  
410 sindrome da iperattività e deficit di attenzione per il Registro Nazionale ADHD".

### 411 **Il Registro Italiano ADHD**

412 Il Registro italiano dell'ADHD è stato attivato nel giugno del 2007. Istituito inizialmente per  
413 valutare la sicurezza dei farmaci indicati per il trattamento della sindrome nei primi due anni di  
414 commercializzazione, è tuttora attivo perché la prescrizione di metilfenidato e atomoxetina è  
415 vincolata all'iscrizione del paziente nel Registro nazionale dell'ADHD (G.U. n.95 del 24/04/2007).

416 I dati del Registro indicano che al 4 febbraio 2014 i pazienti registrati, nei 95 centri di  
417 arruolamento attivi, sono 3349, mentre quelli arruolati sono stati 2712, di cui 1707 in terapia



418 con il metilfenidato e 1005 con l'atomoxetina. I centri che hanno arruolato almeno 10 pazienti  
419 sono 56, tra i 10 e i 50 pazienti sono 33 e con un numero di pazienti maggiori a 50 sono 19.

420 Nella tabella che segue è indicata la suddivisione dei farmaci prescritti:

421

Terapia prescritta	N.	%
metilfenidato	1707	62.9
atomoxetina	1005	37.1
<b>Totale</b>	<b>2712</b>	<b>100</b>

422 Dei 2712 pazienti arruolati, 671 non hanno nessuna scheda di follow-up compilata, quindi i  
423 pazienti per i quali è stata fatta almeno una visita sono 2041. Di questi, 781 hanno una "Scheda  
424 di Stop" compilata, quindi ci si aspetterebbe che 1260 pazienti continuino il follow-up. In realtà,  
425 solo per 208 pazienti sono presenti dati aggiornati negli ultimi nove mesi, mentre per 1052  
426 pazienti non c'è stato alcun aggiornamento dati da più di nove mesi. I dati su cui è possibile fare  
427 delle analisi sulla sicurezza dei farmaci sono quindi molto inferiori rispetto a quelli attesi.

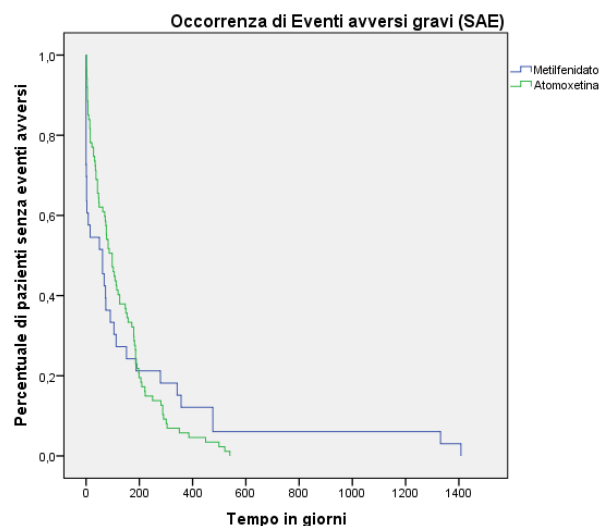
428 Questo aspetto evidenzia un limite del Registro e rimanda alla necessità di una corretta  
429 compilazione delle schede (compilazione di tutti i campi richiesti, controllo dell'esattezza dei  
430 dati inseriti, dell'inserimento delle schede di follow-up dei pazienti). La mancanza di questi dati  
431 dunque non permette di effettuare un'analisi complessiva accurata e reale dei dati.

#### 432 Sicurezza dei farmaci e segnalazione eventi avversi

433 La somministrazione di metilfenidato e atomoxetina ha, in alcuni pazienti, provocato la  
434 comparsa di reazioni avverse.

435 Di seguito si riportano i dati aggiornati a febbraio 2014.

436 Sono stati descritti 126 casi di reazioni avverse gravi, 90 delle quali in pazienti in terapia con  
437 atomoxetina e 36 in terapia con metilfenidato.



438 **Figura 1**

439 La figura 1 comprende i 126 casi di reazioni avverse gravi (SAE) che hanno interessato 90  
 440 pazienti (uno stesso paziente può aver presentato più di una reazione avversa). La percentuale  
 441 di pazienti senza eventi avversi gravi (ordinata) tende a zero nell'arco di 46 mesi (ascissa). Le  
 442 stesse considerazioni valgono riguardo all'insorgenza di eventi avversi comuni.

443 La tabella 1 mostra alcuni eventi avversi gravi suddivisi per tipologia. Oltre a questi in misura  
 444 ridotta si sono verificati anche eventi avversi dermatologici, gastrointestinali e a carico di altri  
 445 apparati.

	Atomoxetina (pazienti arruolati N=995)	Metilfenidato (pazienti arruolati N=1562)	RR (rischio relativo)
Ideazione suicidaria	5	-	
Psichiatrici	15	5	4,7 (I.C. 1,7-12,9)
Epatici	28	5	5,6 (I.C. 3-22,7)
Cardiovascolari	7	7	
Convulsioni	2	2	
<b>Totale</b>	<b>53</b>	<b>12</b>	<b>6,9 (I.C. 3,7-12,9)</b>

446 **Tabella 1** – Tipologia degli eventi avversi verificatisi per farmaco

447 Complessivamente il rischio relativo di insorgenza di reazioni avverse gravi è maggiore nei  
448 soggetti trattati con atomoxetina. Lo stesso si può affermare per gli eventi psichiatrici ed epatici  
449 mentre per i SAE cardiovascolari e le convulsioni non ci sono differenze tra farmaci nel rischio di  
450 insorgenza. I 5 casi di ideazione suicidaria si sono verificati tutti nel gruppo di pazienti trattati  
451 con atomoxetina.

452 La valutazione del rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari ha indotto a raccomandare  
453 l'esecuzione dell'elettrocardiogramma (ECG) prima di iniziare la terapia farmacologica e  
454 successivamente ogni sei mesi. Sulla base degli ECG si sono riscontrate le alterazioni elencate in  
455 tabella 2, insorte durante la terapia farmacologica.

<i>Alterazione ECG</i>	<i>Metilfenidato</i>	<i>Atomoxetina</i>
Blocco incompleto di branca Dx	16	4
Tachicardia sinusale	7	5
Bradicardia sinusale	8	
Aritmia sinusale	16	5
Allungamento tratto QT	6	6
Alterazioni della conduzione	2	1
Totale	55	21

456 **Tabella 2** – Tipologia degli eventi avversi cardiologici verificatisi per farmaco

457 Le alterazioni che richiedono maggiore attenzione e un monitoraggio intensivo sono  
458 l'allungamento del tratto QT e le alterazioni della conduzione. In merito al dato inerente al  
459 blocco incompleto di branca destro non è possibile stabilire se antecedenti o di nuova  
460 insorgenza in quanto non erano stati indagati in precedenza. Pertanto se clinicamente silente,  
461 non rappresenterebbe un fattore di rischio rilevante così come le alterazioni del ritmo sinusale.  
462 Da quanto esposto finora, è evidente l'importanza del monitoraggio dei pazienti sottoposti a  
463 trattamento multimodale al fine di individuare precocemente (ECG al tempo 0) l'esistenza di  
464 alterazioni/anomalie potenzialmente pericolose o insorgenza di alterazioni prima assenti ( ECG a  
465 6/12 mesi). Nell'analizzare la funzione, l'organizzazione e i dati presenti, il gestore del Registro e  
466 AIFA ritengono opportuno evidenziare alcuni punti di forza e alcune criticità rilevate.

467 **Punti di forza**

468 Il Registro rappresenta il primo esempio di rete nazionale formale in neuropsichiatria infantile.  
469 La creazione di un network nazionale che include servizi territoriali di neuropsichiatria infantile,  
470 pediatri di famiglia, centri ospedalieri, universitari e di IRCCS può essere considerata un  
471 successo.

472 Il Registro, in base ai dati preliminari disponibili, permette di valutare:

- 473 – appropriatezza dei criteri diagnostici e delle modalità con cui viene fatta la diagnosi;
- 474 – interventi farmacologici: tipologia, modalità di erogazione, quantità;
- 475 – interventi psico-sociali :tipologia, modalità di erogazione, quantità;
- 476 – eventi avversi: incidenza, gravità, profilo beneficio\rischio dei farmaci.

477 **Il Registro costituisce inoltre un esempio di modello nel panorama internazionale, poiché nessun**  
478 **altro Paese prevede procedure altrettanto severe e articolate per la somministrazione dei**  
479 **farmaci per il trattamento della sindrome ADHD.**

480 Criticità

481 – *Servizi di neuropsichiatria infantile disomogenei per Regione, spesso sottodimensionati*

482 Il numero di servizi, le dimensioni e l'efficienza variano notevolmente da Regione a Regione. In  
483 generale la situazione al centro-nord è migliore mentre è decisamente critica al sud e nelle isole.

484 – *Programmazione regionale*

485 Non ci sono criteri omogenei di programmazione dei servizi né linee guida comuni e condivise  
486 da tutte le Regioni per l'identificazione dei Centri di riferimento e la definizione delle attività in  
487 base a una scala di priorità.

488 – *Organizzazione generale e coordinamento servizi territoriali della neuropsichiatria dell'infanzia*  
489 *(NPI)*

490 I servizi di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza non sono organizzati per lavorare in  
491 rete. Il modello organizzativo è quello delle unità operative autonome e, entro certi limiti,  
492 autosufficienti. Difficoltà nella messa in rete e nell'accettazione di un modello a matrice doppia:  
493 verticale per il percorso diagnostico-terapeutico e orizzontale per la gestione del paziente  
494 arruolato nel Registro.

495 – *Informazione ai Centri: ISS*

496 L'informazione ai Centri da parte del gruppo di coordinamento del Registro non è sempre stata  
497 tempestiva e ci sono stati dei ritardi nel mettere a disposizione dei Centri alcuni documenti di  
498 lavoro.

499 – *Informazione agli attori della rete: Regioni*

500 Le Regioni si sono mosse in ordine sparso riguardo l'informazione a pediatri di base e servizi  
501 territoriali di neuropsichiatria infantile ma, complessivamente, quasi tutte hanno organizzato o,  
502 almeno, patrocinato un qualche evento formativo\informativo sul Registro. Poche, tuttavia,  
503 sono state le iniziative dotate di consistenza programmatica come, ad esempio, la formazione  
504 degli operatori dei Centri di riferimento nella regione Veneto o la creazione di un registro  
505 regionale in Lombardia.

506 – *Gestione dei media*

507 La gestione dei rapporti con i media è caratterizzata dalle difficoltà tipiche di persone  
508 professionalmente dedicate ad altri compiti e perciò a disagio nel trasmettere messaggi sintetici,  
509 chiari e non strumentalizzabili.

510 – *Centri di riferimento*

511 L'esperienza clinica dei Centri si caratterizza per una notevole variabilità cui si aggiunge la novità  
512 organizzativa rappresentata dal "modello ADHD". Inoltre, la dotazione di personale, strumenti di  
513 lavoro (es. scale per ADHD e altri test) e tecnologie è, talora, insufficiente.

514 – *Pediatri di famiglia*

515 Le associazioni di categoria, Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) e Associazione Culturale  
516 Pediatri (ACP) hanno fin dall'inizio sostenuto il progetto. Non sempre questa disponibilità trova i  
517 singoli pediatri collaboranti. Certamente l'età e, di conseguenza, l'attitudine a utilizzare  
518 strumenti informatici gioca un ruolo importante. Ai pediatri, peraltro, sono state rivolte  
519 numerose iniziative di formazione, soprattutto a livello locale, in quasi tutte le Regioni italiane.

520 – *Lunghe liste d'attesa*

521 L'attività del Registro, spesso, si colloca in una situazione già critica per i servizi di  
522 neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, oberati da lunghe liste di attesa cui vanno ad  
523 aggiungersi i pazienti "arruolabili" nel Registro.

524 – *Minori con MPH a rilascio prolungato*

525 Un numero consistente di bambini e adolescenti è in trattamento con formulazioni di  
526 metilfenidato a rilascio prolungato. Finora, questi pazienti acquistavano tali formulazioni  
527 all'estero e non figuravano tra gli arruolati nel Registro determinando così una sottostima della  
528 prevalenza dell'ADHD nella popolazione in età evolutiva e del tasso di esposizione al  
529 trattamento farmacologico. Attualmente, nella scheda web dei trattamenti farmacologici sono  
530 state inserite anche le voci "metilfenidato SR" e "metilfenidato LA".

531 – *Giovani adulti*

532 Fino all'autorizzazione dell'estensione terapeutica dell'atomoxetina nell'adulto, il Registro  
533 limitava il monitoraggio al 18° anno d'età.

534 In realtà risultano adulti in trattamento farmacologico e adolescenti arruolati nel Registro che  
535 non cessano l'assunzione del farmaco al compimento della maggiore età.

### 536 **3. DISCUSSIONE**

#### 537 **Formulazioni a rilascio modificato**

538 Rispetto al panorama europeo, una delle principali problematiche relative alla terapia con il  
539 metilfenidato è stata per lungo tempo in Italia la mancanza di formulazioni autorizzate a rilascio  
540 modificato che consentissero una riduzione delle somministrazioni giornaliere e una potenziale  
541 riduzione dell'effetto *rebound* nei bambini.

542 Ad oggi, in Italia sono registrate due specialità con formulazione a rilascio modificato contenenti  
543 metilfenidato (Medikinet® ed Equasym®), che vanno in parte a colmare le necessità clinico-  
544 terapeutiche inevase come evidenziato e più volte richiesto dalle associazioni dei pazienti affetti  
545 da ADHD.

546 In altri Paesi europei, è disponibile anche un medicinale che consente un'unica  
547 somministrazione giornaliera di metilfenidato (Concerta®). Tale medicinale non è disponibile in  
548 Italia, in quanto l'Azienda titolare AIC non ha completato l'iter registrativo (occorre specificare  
549 che non è nelle facoltà di una Agenzia Regolatoria imporre ad una Azienda farmaceutica la  
550 presentazione di una domanda di AIC per il proprio medicinale).

551 Volendo configurare tale situazione come possibile "carenza" bisogna tener presente che la  
552 normativa vigente, fa riferimento al concetto di carenza riferito al principio attivo e non al  
553 medicinale (metilfenidato e non Concerta®).

554 Nel caso in cui il medico intenda trattare il proprio paziente con il prodotto suddetto  
555 (Concerta®), richiedendo l'importazione della formulazione a rilascio modificato, deve inoltrare  
556 all'Autorità competente rappresentata dal Ministero della Salute-Ufficio Stupefacenti (DPR  
557 309/90 s.m.i) e USMAF (Ufficio di Sanità Marittima Aerea e di Frontiera) ai sensi del DM  
558 11/02/1997 "Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero" una richiesta  
559 specificando l'insostituibilità della formulazione.

#### 560 **Mancanza di specialità medicinali registrate per la popolazione adulta**

561 Un altro fattore critico era rappresentato dal fatto che i medicinali a base di metilfenidato  
562 autorizzati in Italia, non sono registrati per gli adulti sopra i 18 anni.

563 Al compimento del 18° anno di età infatti, la maggior parte dei pazienti affetti da ADHD si  
564 vedevano sospesa la prescrizione in osservanza alle indicazioni terapeutiche approvate per tale  
565 farmaco e alle disposizioni dell'apposito Registro.

566 AIFA ha provveduto ad autorizzare l'inserimento del metilfenidato in 648/96 (lista classica) per il  
567 trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) negli adulti già in  
568 trattamento prima del compimento del diciottesimo anno di età e l'estensione di indicazione  
569 dell'atomoxetina, autorizzandone di fatto l'uso negli adulti.

#### 570 **4. CONCLUSIONI**

571 L'ADHD, è una patologia neuropsichiatrica che interessa sia bambini che adulti. In Italia la  
572 prevalenza "amministrativa" si attesta intorno all'1-3% nella popolazione di età compresa tra 6-  
573 17 anni. L'approccio terapeutico si avvale di terapie psico-comportamentali, farmacologiche o  
574 combinate .

575 La terapia farmacologica di riferimento è costituita da farmaci psicostimolanti (metilfenidato) e  
576 non stimolanti (atomoxetina).

577 Il presente Concept Paper ha cercato di evidenziare e analizzare le maggiori problematiche  
578 riguardanti il trattamento farmacologico dell'ADHD in Italia. Se da una parte la recente  
579 autorizzazione di metilfenidato in forme farmaceutiche diverse dal rilascio immediato e  
580 l'autorizzazione dell'atomoxetina anche nella popolazione adulta affetta da ADHD nell'adulto,  
581 rappresentano sicuramente una risposta ad alcuni bisogni inascesi nei pazienti affetti dalla  
582 patologia, dall'altra rimangono ancora diversi problemi aperti, come ad esempio la mancata  
583 disponibilità di tutte le forme farmaceutiche dei farmaci. A questo si aggiunge la necessità di  
584 una reale discussione sul ruolo e finalità del Registro ISS ADHD. Nato infatti come uno  
585 strumento per monitorare la sicurezza del metilfenidato e dell'atomoxetina al momento della  
586 loro autorizzazione in Italia, il Registro ha evidenziato nel corso del suo utilizzo una serie di  
587 criticità che ne richiedono un ripensamento in termini di obiettivi e funzioni.

588 AIFA auspica che, nell'interesse dei pazienti e dei loro familiari, tutti gli attori coinvolti, le Reti  
589 dei Centri NPI, le Aziende Farmaceutiche, le categorie di pazienti, l'ISS, l'AIFA stessa, collaborino  
590 in modo fattivo al fine di venire incontro a quei bisogni, tuttora inascesi, dei pazienti affetti da  
591 ADHD.

## 592 **Bibliografia**

- 593 **1.** American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (AACAP). *Practice parameter for the*  
594 *assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity*  
595 *disorder*. J Am Child Adolesc Psychiatry 2007; 46: 894-921.
- 596 **2.** American Academy of Pediatrics *ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation,*  
597 *and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents*  
598 *PEDIATRICS* Volume 128, Number 5, November 2011.
- 599 **3.** American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* Fifth  
600 *Edition* APA, Washington, DC May 2013.
- 601 **4.** American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder,*  
602 *Fourth Edition, Text Revision*, APA, Washington, DC; tr. it. Masson, Milano, 2002.
- 603 **5.** Bianchini et al. *Prevalence of ADHD in a sample of Italian students: a population-based study.*  
604 *Res. Develp. Disabilities* 2013; 34: 2543-2550.
- 605 **6.** Brown RT. et al. *Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence.*  
606 *Pediatrics.* 2005;115:e749-757.



- 607 **7.** Bushe CJ, Savill NC. *Systematic review of atomoxetine data in childhood and adolescent*  
608 *attention-deficit hyperactivity disorder 2009-2011: Focus on clinical efficacy and safety.* J  
609 Psychopharmacol. 2013 Nov 8.
- 610 **8.** Decreto del Ministero della Salute 16 novembre 2007. *Norme concernenti la detenzione ed il*  
611 *trasporto di medicinali stupefacenti o psicotropi da parte di cittadini che si recano all'estero e di*  
612 *cittadini in arrivo nel territorio italiano".*
- 613 **9.** De Graaf R. et al. *The prevalence and effects of adult attention deficit/hyperactivity disorder*  
614 *(ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey*  
615 *Initiative.* Occup Environ Med. 2008 Dec;65(12):835-42.
- 616 **10.** Didoni A, Sequi M, Panei P, Bonati M; Lombardy ADHD Registry Group. *One-year prospective*  
617 *follow-up of pharmacological treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder.*  
618 Eur J Clin Pharmacol. 2011 Oct;67(10):1061-7.
- 619 **11.** Faraone SV. et al. *Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and*  
620 *subthreshold diagnoses valid?* Am J Psychiatry 2006.
- 621 **12.** Hanwella et. Al. *"Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in*  
622 *treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-*  
623 *analysis."* BMC Psychiatry 2011;11: 176.
- 624 **13.** Kessler RC. et al. *Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder:analysis*  
625 *of expanded symptom criteria from the Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale.* Arch Gen  
626 Psychiatry. 2010 Nov;67(11):1168-78.
- 627 **14.** Knopf et al. *Prevalence, determinants and spectrum of attention-deficit hyperactivity disorder*  
628 *(ADHD) medication of children and adolescents in Germany: results of the German Health*  
629 *Interview and Examination Survey (KiGGS).* BMJ Open. 2012 Nov 23;2(6).
- 630 **15.** Kraut et al. *Comorbidities in ADHD children treated with methylphenidate: a database study.*BMC  
631 Psychiatry 2013 Jan 7;13:11.
- 632 **16.** Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, et al. *International consensus statement on attention-*  
633 *deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical*  
634 *implications and treatment practice suggestions.* Eur Neuropsychopharmacol 2004; 14: 11-28.
- 635 **17.** National Collaborating Centre for Mental Health. *The NICE guideline on diagnosis and*  
636 *management of ADHD in children, young people and adults – National Clinical Practice Guideline*  
637 *Number 72. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2009 (rev.*  
638 *march 2013).*

- 639 **18.** NICE Technology appraisals, “Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention  
640 deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents” TA98 - Issued: March 2006.
- 641 **19.** Polanczyk G. et al, *The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression  
642 analysis.* Am J Psychiatry. 2007 Jun;164(6):942-8.
- 643 **20.** Polanczyk G, Rohde LA. *Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the  
644 lifespan.* Curr Opin Psychiatry. 2007 Jul;20(4):386-92.
- 645 **21.** Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across  
646 three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. Int J Epidemiol. 2014  
647 Jan 24.
- 648 **22.** ISS-AIFA “*Protocollo diagnostico e terapeutico della sindrome da iperattività e deficit di  
649 attenzione per il Registro Nazionale ADHD*” 24 Aprile 2007.
- 650 **23.** Remschmidt H. *Global consensus on ADHD/HKD.* Eur Child Adolesc Psychiatry 2005; 14: 127-137.
- 651 **24.** Società italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza - *Linee guida del trattamento  
652 cognitivo comportamentale dei disturbi da deficit dell'attenzione con iperattività (ADHD)*, 2002.
- 653 **25.** Sonuga-Barke et al. “*Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-  
654 analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments.*” Am.  
655 J.Psychiatry 2013; 170: 275-89.
- 656 **26.** Taylor E. et al. *European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade.* Eur Child  
657 Adolesc Psychiatry 2004; 13 (Suppl 1): 17-30.
- 658 **27.** Willcutt EG. *The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic  
659 review.* Neurotherapeutics. 2012 Jul;9(3):490-9.