

BOLLETTINO
DELLE GIUNTE E DELLE COMMISSIONI PARLAMENTARI
Affari sociali (XII)
ALLEGATO

ALLEGATO 1

5-04135 Binetti: Iniziative volte a realizzare un sistema per il controllo di efficacia degli psicofarmaci somministrati ai bambini.

TESTO DELLA RISPOSTA

In merito all'atto ispettivo in esame, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha inteso precisare quanto segue.

L'interrogazione in esame si inserisce nel quadro della problematica inerente al trattamento con sostanze psicotrope, quali il metilfenidato e l'atomoxetina, di bambini e adolescenti affetti da ADHD.

L'ADHD è una patologia neuropsichiatrica con esordio in età evolutiva, caratterizzata da disattenzione, impulsività e iperattività motoria.

L'eziologia dell'ADHD è multifattoriale e include fattori genetici e ambientali, la cui interazione contribuisce alla genesi del disturbo.

La diagnosi si basa sulla raccolta di informazioni provenienti da molteplici fonti, tra cui i questionari compilati da genitori e insegnanti e l'osservazione diretta.

I sintomi comprendono vari comportamenti patologici, tra i quali l'incapacità a prestare attenzione ai dettagli, la difficoltà a organizzare e portare a termine compiti e attività, oltre che l'irrequietezza motoria e l'impossibilità a rimanere seduti.

La diagnosi di ADHD è un processo complesso, che richiede attenzione ed esperienza clinica.

Oltre due terzi dei bambini con ADHD presentano una comorbilità con altri disturbi psichiatrici: per tale motivo assume particolare importanza la diagnosi differenziale.

L'ADHD non può essere circoscritta ai soli minori; i sintomi, infatti, spesso persistono nell'età adulta: circa il 65 per cento dei bambini che hanno ricevuto una diagnosi di ADHD mostra ancora sintomi durante l'età adulta, con vari livelli di compromissione funzionale.

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

la diagnosi e l'inizio della terapia devono essere effettuate e supervisionate da uno specialista con esperienza nella gestione di pazienti pediatrici con disturbi di carattere neuropsichiatrico; in seguito alla diagnosi, viene dato inizio alla terapia psico-comportamentale.

La terapia farmacologica viene considerata solo se quella comportamentale non risulta sufficiente per un adeguato controllo della sintomatologia. Alcune linee guida europee indicano che, per i bambini con le forme più gravi del disturbo, sia quasi sempre necessario il trattamento farmacologico: in questi casi, il parere dei genitori deve sempre essere rispettato, ed il trattamento farmacologico dovrebbe essere sempre consigliato in combinazione con interventi psico-comportamentali.

Per quanto concerne la terapia farmacologica, la prima linea del trattamento è costituita dai farmaci psicostimolanti: nel caso che tale categoria di farmaci non dimostri l'effetto desiderato, può

essere utilizzato un farmaco non stimolante.

Al momento attuale, il farmaco psicostimolante approvato in Italia e nei Paesi Europei, per il trattamento dell'ADHD per i bambini e gli adolescenti, è il metilfenidato (presente in diverse specialità medicinali, in diverse forme farmaceutiche e dosaggi); mentre l'atomoxetina (registrato anche in vari Paesi Europei e in USA) è l'unico farmaco tra i non stimolanti.

Il metilfenidato è un farmaco simile alle amfetamine, classificato come stupefacente, e pertanto soggetto a restrizioni riguardanti la prescrizione e la dispensazione.

Esso è ad oggi considerato la terapia farmacologica di riferimento per l'ADHD per i bambini e gli adolescenti, mentre l'uso negli adulti, ad oggi «*offlabel*» in Italia, è possibile in alcuni Paesi Europei dove l'autorità regolatoria ne ha approvato, a fronte di specifica richiesta da parte del titolare AIC, l'estensione di indicazione al di sopra dei 18 anni.

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

La comparsa dell'effetto terapeutico è rapida; a volte è possibile notare miglioramenti già dal primo giorno di somministrazione.

Una settimana di trattamento è, in genere, sufficiente per ottenere benefici valutabili anche in ambito scolastico: aumento dell'attenzione, della capacità di portare a termine i compiti assegnati e dell'organizzazione della scrittura, riduzione dell'impulsività, della distrazione e delle interazioni interpersonali conflittuali.

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

Sebbene gli effetti terapeutici del metilfenidato in soggetti con ADHD siano stati ben documentati in oltre 100 studi di sicurezza ed efficacia, a seguito di rare segnalazioni di insorgenza di morte improvvisa di origine cardiaca tra i bambini che utilizzavano farmaci stimolanti, il 22 giugno 2007 la Commissione Europea, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, ha avviato la rivalutazione del profilo rischio-beneficio del metilfenidato, sulla base di alcune problematiche che comprendevano patologie cardiovascolari (ipertensione, aumento del ritmo cardiaco e aritmie cardiache), e cerebrovascolari (emicrania e accidenti cerebrovascolari).

A conclusione della procedura, l'Agenzia Europea dei medicinali (EMA) ha concluso che non fosse necessaria alcuna restrizione urgente dell'uso dei medicinali a base di metilfenidato, ma che, al fine di minimizzare il rischio, erano necessarie nuove raccomandazioni per la loro prescrizione, per lo «*screening*» dei pazienti prima del trattamento, e per il monitoraggio durante la terapia.

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

In Italia, il metilfenidato è autorizzato e presente sul mercato dall'aprile del 2007, sotto forma di compresse a rilascio immediato (specialità medicinale Ritalin® 10 mg).

Il Ritalin® mostra la sua efficacia clinica dopo un'ora dalla somministrazione, la sua attività terapeutica dura circa 4 ore e viene, quindi, solitamente somministrato 2-3 volte al giorno, con un massimo di 60 mg giornalieri.

Inoltre, ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) il medicinale Medikinet®, in forma di capsule rigide a rilascio modificato (30 cps da 5, 10, 20, 30, 40 mg), con le stesse indicazioni terapeutiche del Ritalin®.

Le capsule sono disegnate in maniera tale da rilasciare il 50 per cento del principio attivo subito, permettendo così una dose iniziale per il mattino. Il restante 50 per cento della dose è rilasciato gradualmente nel corso del pomeriggio. Questo dovrebbe permettere la copertura per la giornata scolastica, senza che il bambino necessiti di ricevere una seconda dose a metà giornata.

Anche il medicinale Eduasym®, sempre sotto forma di capsule a rilascio modificato (30 cps da 10, 20, 30 mg), ha ottenuto Pag. 123la AIC. Equasym® è formulato per essere simile alle 2

somministrazioni giornaliere delle compresse a rilascio immediato. La dose raccomandata inizialmente è 10 mg. al giorno, aumentando se necessario fino ad un massimo di 60 mg/die.

Alternativamente, l'aumento progressivo della dose può essere ottenuto utilizzando le compresse a rilascio immediato.

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

Il metilfenidato, autorizzato in Italia come «Ritalin®», «Medikinet®», ed «Equasym®», è un medicinale soggetto a prescrizione medica con ricetta ministeriale a ricalco (MMR), in quanto inserito nella tabella II, sezione A, del decreto del Presidente della Repubblica n. 309 del 1990, recante il «Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope e di prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza», e successive modifiche.

Nell'ambito del Servizio sanitario nazionale (SSN), si deve utilizzare la ricetta in triplice copia «a ricalco» del ricettario.

La prescrizione deve essere effettuata su diagnosi e piano terapeutico (PT) dei centri specialistici, individuati dalle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano (Centri di Riferimento), coordinandosi con i servizi territoriali di neuropsichiatria infantile, i medici pediatri di libera scelta, o il medico di medicina generale che ha il paziente tra i propri assistiti, e con inserimento nel PHT (Prontuario della distribuzione diretta).

I tre medicinali hanno classe di rimborsabilità A/PT/PHT e regime di fornitura MMR.

Presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) nel giugno 2007 è stato istituito il Registro Nazionale ADHD, e ai fini della prescrizione del farmaco, i Centri regionali di riferimento sono tenuti a trasmettere all'ISS i dati previsti dal «Protocollo diagnostico e terapeutico della sindrome da iperattività e deficit di attenzione per il Registro Nazionale ADHD».

Il programma è nato con la finalità di garantire il monitoraggio e l'accuratezza diagnostica dell'ADHD, e l'appropriatezza prescrittivi dell'eventuale terapia farmacologica.

Il Registro italiano dell'ADHD, istituito inizialmente per valutare la sicurezza dei farmaci indicati per il trattamento della sindrome nei primi due anni di commercializzazione, è tuttora attivo, perché la prescrizione di metilfenidato e atomoxetina è vincolata all'iscrizione del paziente nel Registro Nazionale dell'ADHD.

I dati del Registro indicano che, al 4 febbraio 2014, i pazienti registrati, nei 95 centri di arruolamento attivi, sono 3349, mentre quelli arruolati sono stati 2712, di cui 1707 in terapia con il metilfenidato e 1005 con l'atomoxetina.

I centri che hanno arruolato almeno 10 pazienti sono 56, tra i 10 e i 50 pazienti sono 33, e con un numero di pazienti maggiori a 50 sono 19.

Dei 2712 pazienti arruolati, 671 non hanno nessuna scheda di «*followup*» compilata, quindi i pazienti per i quali è stata fatta almeno una visita sono 2041. Di questi, 781 hanno una «Scheda di Stop» compilata.

In realtà, solo per 208 pazienti sono presenti dati aggiornati negli ultimi nove mesi, mentre per 1052 pazienti non c'è stato alcun aggiornamento dati da più di nove mesi. I dati su cui è possibile fare delle analisi sulla sicurezza dei farmaci sono quindi ruolo inferiori rispetto a quelli attesi.

Questo aspetto rimanda alla necessità di una corretta compilazione delle schede (compilazione di tutti i canapi richiesti, controllo dell'esattezza dei dati inseriti, dell'inserimento delle schede di *follow-up* Pag. 124dei pazienti), La mancanza di questi dati non permette di effettuare un'analisi complessiva accurata e reale.

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

Fino al febbraio 2014, sono stati descritti 126 casi di reazioni avverse gravi, 90 delle quali in

pazienti in terapia con atomoxetina e 36 in terapia con metilfenidato.

Da quanto esposto, è evidente l'importanza del monitoraggio dei pazienti sottoposti a trattamento multimodale, al fine di individuare precocemente l'esistenza di alterazioni/anomalie potenzialmente pericolose o insorgenza di alterazioni prima assenti.

Per quanto concerne i consumi, è possibile evidenziare che, nel complesso, in Italia il consumo dei medicinali per il trattamento dell'ADHD è molto contestato rispetto ad altri Paesi europei ed extra-europei.

Nell'ultimo anno sono state dispensate complessivamente 307 mila dosi, valore che corrisponderebbe, per eccesso, a circa un migliaio di bambini trattati (nell'ipotesi di aderenza ad almeno l'80 per cento delle dosi prescritte in un anno).

Si è evidenziata una crescita dei consumi ascrivibile esclusivamente al Ritalin®, di circa il 9 per cento nel 2013 rispetto al 2012. A fronte di questo andamento, la spesa del SSN, oltre ad essere del tutto marginale rispetto ad altre categorie di farmaci, è diminuita negli ultimi tre anni, passando da 685 mila euro del 2011, ai 510 mila euro del 2013.

In sintesi, l'AIFA ha ricordato che Ritalin® e Strattera® (atomoxetina) sono stati immessi in commercio nel 2007.

Il trattamento con dette specialità medicinali deve avvenire in accordo a piani terapeutici individuali; inoltre, al fine di garantirne la sicurezza d'uso, si dispone il monitoraggio dell'uso di queste sostanze nella popolazione pediatrica, anche mediante il Registro Nazionale, coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco, la Conferenza permanente degli Assessori alla Sanità delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e Bolzano.

In data 3 maggio 2007 l'AIFA ha diffuso un comunicato stampa, con cui ne notizia il vincolo della prescrizione «in associazione alla terapia psicocomportamentale, ad una diagnosi differenziale e ad un Piano terapeutico definiti da Centri di riferimento di neuropsichiatria infantile appositamente individuati dalle Regioni».

Ogni Piano Terapeutico confluisce nel Registro Nazionale, garantendone l'anonimato: ciò al fine di monitorare l'appropriatezza d'uso dei medicinali e restringerne l'applicazione solo a casi di reale necessità.

Relativamente a Strattera®, il 9 dicembre 2011 è seguita una nota informativa divulgata sul sito istituzionale dell'AIFA, recante «Nuove e importanti informazioni di sicurezza sul medicinale Strattera® (ATOMOXETINA) e il rischio di aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca», a cui sono allegate una guida per il medico prescrittore ed una lista delle azioni da intraprendere prima di prescrivere, dispensare e/o somministrare il farmaco Strattera®.