

Antipsicotici nell'età evolutiva

In Italia, l'uso *off label* degli antipsicotici in età evolutiva è frequente, in particolare per aripiprazolo, litio, pimozide, risperidone. Sebbene siano disponibili studi clinici di elevata qualità, controllati e randomizzati, e siano farmaci contemplati nelle linee guida nazionali e internazionali, oltre che in revisioni sistematiche¹, l'allineamento all'uso consolidato delle evidenze è in ritardo rispetto ad altre nazioni, così da penalizzare un uso appropriato dei farmaci.

A seguito della richiesta, con relativa documentazione, fatta all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) affinché ci fosse un adeguamento con UK e USA per lo stato di autorizzazione delle specialità contenenti i 4 farmaci antipsicotici mediante l'inserimento nell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della Legge 648/96 per le indicazioni documentate, la Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA, nella seduta del 13, 14 e 15 novembre 2018, ha espresso parere favorevole all'inserimento per tutti i farmaci per i quali esistano sufficienti evidenze cliniche, preferendo, a parità di evidenze, quelli caratterizzati da un migliore profilo di sicurezza². Con la sola eccezione del litio, per la quasi totalità delle richieste per aripiprazolo, pimozide e risperidone è stato espresso parere favorevole.

Tale provvedimento costituisce un riconoscimento formale per le terapie di provata efficacia in età evolutiva che rappresentano bisogni largamente inevasi, come l'autismo e la Sindrome di Tourette. Un provvedimento che favorisce l'accesso alle cure: diritto di ogni cittadino.



A seguito dei recenti provvedimenti regolatori sono state quindi aggiornate le schede pertinenti del testo *Psicofarmaci nell'età evolutiva*³.

Maurizio Bonati,
Antonio Clavenna,
Daria Putignano
Dipartimento di Salute Pubblica
Istituto di Ricerche Farmacologiche
Mario Negri IRCCS, Milano

BIBLIOGRAFIA

1. Bonati M, Reale L, Clavenna A, Putignano D, Piovani D, Miglio D. Off label e diritto alle cure disponibili più appropriate. Il caso degli antipsicotici per i disturbi psichiatrici in età evolutiva. *Ricerca&Pratica* 2017; 33: 247-61.
2. www.aifa.gov.it/sites/default/files/evento/Esiti_APA_CTS_13-15_novembre2018.pdf
3. Bonati M (a cura di). *Psicofarmaci in età evolutiva*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore. 2017.

POLITICHE DEL FARMACO Antipsicotici nell'età evolutiva

ANTIPSICOTICI TIPICI **PIMOZIDE** N05AG02

Indicazioni registrate

Non registrato per l'uso pediatrico

Indicazioni Legge 648/96

12 anni

Disturbo da tic cronico (Sindrome di Tourette)
con compromissione funzionale da moderata a grave.

Uso off label
(via orale)

Pimozide

Indicazione	Età (anni)	N. soggetti	Dose (mg/die)	Durata (settimane)	Esito e ref.
Disturbo della condotta	7-11	10	1-2,6	2 mesi	pimozide > placebo ¹
Sindrome di Tourette	≥ 7	17	2,5	4	pimozide < risperidone ²
		22	3,5		pimozide > aloperidolo > placebo ³
	≥ 8	57	10,6	6	aloperidolo > pimozide > placebo ⁴
		41	3,8		7

1. Broche JP. Use of pimozide (ORAP) in child psychiatry. Acta Psychiatr Belg 1980; 80: 341-6.
2. Gilbert DL, Batterson JR, Sethuraman G, Sallee FR. Tic reduction with risperidone versus pimozide in a randomized, double-blind, crossover trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43: 206-14.
3. Sallee FR, Nesbitt L, Jackson C, et al. Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. Am J Psychiatry 1997; 154: 1057-62.
4. Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, et al. Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 722-30.
5. Bruggeman R, van der Linden C, Buitelaar JK, Gericke GS, Hawkridge SM, Temlett JA. Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study. J Clin Psychiatry 2001; 62: 50-6.

ANTIPSIKOTICI ATIPICI

ARIPIPRAZOLO

N05AX12

Indicazioni registrate

≥13 anni

Trattamento, fino a 12 settimane, di episodi maniacali di grado da moderato a severo del disturbo bipolare di tipo I.

≥15 anni

Trattamento della schizofrenia.

Indicazioni Legge 648/96

≥6 anni

Trattamento a breve termine (fino a 8 settimane) dell'irritabilità in soggetti con disturbi dello spettro autistico che non abbiano risposto in modo efficace a interventi psicologici specifici comportamentali ed educativi o per i quali tali interventi non sono disponibili.

Disturbo da tic cronico (Sindrome di Tourette) con una compromissione funzionale da moderata a grave.

≥10 anni

Trattamento (fino a 12 settimane) degli episodi maniacali o moderati nel contesto di una diagnosi del disturbo bipolare di tipo I.

≥13 anni

Trattamento della schizofrenia.

Uso off label
(via orale)

Aripiprazolo

Indicazione	Età (anni)	N. soggetti	Dose (mg/die)	Durata (settimane)	Esito e ref.
Disturbo bipolare	4-9	30	6,4	72	aripiprazolo > placebo ¹
	≥ 8	18	2-20	6	aripiprazolo > placebo ²

1. Findling RL, Youngstrom EA, McNamara NK, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2012; 73: 57-63.
2. Tramontina S, Zeni CP, Ketzer CR, Pheula GF, Narvaez J, Rohde LA. Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. J Clin Psychiatry 2009; 70: 756-64.

POLITICHE DEL FARMACO Antipsicotici nell'età evolutiva

ANTIPSIKOTICI ATIPICI

RISPERIDONE

N05AX08

Indicazioni registrate

≥5 anni

Trattamento sintomatico a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente nel **disturbo della condotta in bambini e adolescenti da 5 a 18 anni** di età con funzionamento intellettivo al di sotto della media o con ritardo mentale, diagnosticati in accordo ai criteri del DSM-IV, nei quali la gravità dei comportamenti aggressivi o di altri comportamenti dirompenti (come ad esempio aggressività, impulsività, comportamenti autolesivi) richieda un trattamento farmacologico.

Indicazioni Legge 648/96

≥5 anni

Trattamento a breve termine di problemi comportamentali di grado moderato o grave quali irritabilità e aggressività in soggetti con disturbi dello spettro autistico che non abbiano risposto in modo efficace ad interventi psicologici specifici comportamentali ed educativi o per i quali tali interventi non sono disponibili.

≥7 anni

Disturbo da tic cronico (Sindrome di Tourette) con compromissione funzionale da moderata a grave. Add-on al metilfenidato in soggetti ADHD e disturbo oppositivo-provocatorio, o aggressività che non abbiano risposto in modo efficace al solo trattamento con metilfenidato.

Uso off label
(via orale)

Risperidone

Indicazione	Età (anni)	N. soggetti	Dose (mg/die)	Durata (settimane)	Esito e ref.
Autismo	2-6	12	0,5-1,5	24	risperidone > placebo ¹
	2-9	19	0,5-1	6 mesi	risperidone > placebo ²
	4-13	49	0,5-3,5	24	risperidone > placebo ³
Sindrome di Tourette	≥ 6	12	1,65-3,35	8	risperidone > placebo ⁴
Disturbo bipolare	6-15	89	0,25-1	8	risperidone > litio/valproato ⁵
	≥ 10	111	0,5-6	3	risperidone > placebo ⁶
Schizofrenia	7-16	30	0,5-5		risperidone = clorpromazina ⁷
	≥ 8	41	0,5-6	8	molindone = risperidone = olanzapina ⁸
	≥ 12	23	2,8-5,2		olanzapina = risperidone = aloperidolo ⁹
	≥ 13	160	1-6	6	risperidone > placebo ¹⁰

1. Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, et al. Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16: 575-87.
2. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: Randomized, placebo-controlled, double blind study. *J Child Neurology* 2006; 21: 450-5.
3. Scahill L, McDougle CJ, Aman MG, et al. Effects of risperidone and parent training on adaptive functioning in Children with Pervasive Developmental Disorders and serious behavioral problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 136-46.
4. Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsovic L, Peterson BS. A placebo- controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology* 2003; 60: 1130-5.
5. Geller B, Luby JL, Joshi P, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 515-28.
6. Haas M, Delbello MP, Pandina G, et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2009; 11: 687-700.
7. Xiong Y. Comparison study of childhood schizophrenia treated with risperidone and chlorpromazine. *Guizhou Med J* 2004; 28: 697-98.
8. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1420-31.
9. Sikich L, Hamer R, Bashford R, Sheitman B, Lieberman J. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double- blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 133-45.
10. Haas M, Unis A, Copenhaver M, Quiroz S, Kushner S, Kusumakar V. Efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 611-21.