

Sanità e igiene pubblica

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE N. 3364 del 23 ottobre 2007

Linee di indirizzo per la gestione dei soggetti con disturbo grave ADHD (Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività).

***(La parte di testo racchiusa fra parentesi quadre, che si riporta per completezza di informazione, non compare nel Bur cartaceo, ndr)***

***[L'Assessore alle Politiche Sanitarie – On. Dott.ssa Francesca Martini – riferisce quanto segue.***

Il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD, acronimo per l'inglese Attention Deficit Hyperactivity Disorder) è un disordine dello sviluppo neuropsichico del bambino e dell'adolescente, caratterizzato, secondo i criteri del Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders (DSM–III; DSM–III-R; DSM–IV), da inattenzione e impulsività/iperattività. Nello specifico, il DSM–IV distingue tre forme cliniche: inattentiva, iperattiva, combinata. Nel corso dello sviluppo, lo stesso soggetto può evolvere da una categoria all'altra manifestando nelle varie fasi d'età le tre differenti dimensioni psicopatologiche in modo variabile. Tutti questi sintomi non sono causati da deficit cognitivo (ritardo mentale), ma da difficoltà oggettive nell'autocontrollo e nella capacità di pianificazione, sono persistenti in tutti i contesti e situazioni di vita del bambino causando una limitazione significativa delle attività quotidiane.

Da quanto reso noto dall'Istituto Superiore di Sanità, tra il 1982 e il 1996 sono stati condotti a livello internazionale dieci studi che, basandosi sui criteri diagnostici del "Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM–III)", hanno valutato la prevalenza di ADHD. A seconda degli studi si hanno valori di prevalenza che oscillano tra il 4% e il 12%. Una revisione sistematica di questi studi, ad opera di Green e colleghi utilizzando il modello degli effetti random per i pool di dati altamente eterogenei, stima una prevalenza del 6,8% (95% C.I. 5–9%) con i criteri del DSM–III e del 10,3% (95% C.I. 7.7–13.4%) utilizzando i criteri del DSM–III-R. Esiste un solo studio di prevalenza basato sui criteri del DSM–IV che stima un valore di ADHD del 6.8%. La prevalenza tra i maschi è tre volte più alta che nelle femmine: 9.2% (95% C.I. 5.8–13.6%) vs 3% (95% C.I. 1.9–4.5%).

Ancora secondo l'Istituto, gli studi condotti in Italia hanno evidenziato dati di prevalenza compresi fra lo 0.43% e il 3.6%. Basandosi su questi studi, si può estrapolare per la popolazione italiana nella fascia d'età 6–18 anni una prevalenza intorno all'1%. La definizione della prevalenza della sindrome, nel contesto nazionale, corrisponde alle attese più prudenti della letteratura, confermate dalla casistica attuale dei Servizi della Regione Veneto: l'1% dei soggetti presenta una diagnosi di ADHD, isolato o in associazione con altri disturbi. La maggioranza di questi soggetti migliora significativamente con il trattamento psicoeducativo (composto da training cognitivo–comportamentale, parent training e intervento con gli insegnanti). Una quota pari al 10–15%, che presenta un quadro di maggior gravità e pervasività del disturbo, per il quale il trattamento psico–educativo non risulterebbe sufficiente, necessita di terapia farmacologica, all'interno di un trattamento combinato, ossia un approccio *multimodale* che combina interventi psicosociali con terapie mediche.

Nell'ambito delle terapie farmacologiche, gli psicostimolanti sono considerati la terapia più efficace e il metilfenidato è il farmaco di cui, fino ad oggi, è stata raccolta la maggiore esperienza. Al metilfenidato si è successivamente affiancata, nel trattamento dell'ADHD, l'atomoxetina. Va comunque ribadito che qualora la sola terapia psico–comportamentale non fosse sufficiente per il trattamento della sindrome, andrebbe attuata una terapia combinata, farmacologica e non farmacologica, e che i pregressi interventi di presa in carico multimodali vanno continuati presso i servizi di neuropsichiatria infantile, in combinazione con il trattamento farmacologico. Va inoltre sottolineata la necessità di percorsi di cura strettamente individualizzati, che possano rispondere alle necessità di terapia e supporto psicologico per il bambino e offrano sostegno e riferimento per la scuola, la famiglia ed i contesti di vita in generale.

Nel 2004 l'Istituto Superiore di Sanità era stato incaricato dal Ministero della Salute e dalla Commissione Unica del Farmaco (ora Commissione Tecnico Scientifica dell'Aifa) di predisporre un Registro Nazionale dell'ADHD, al fine di garantire il corretto processo diagnostico, l'appropriatezza terapeutica e la sorveglianza dei potenziali effetti avversi. Con nota prot. n. 19753/FARM6 del 28 aprile 2004 l'Istituto aveva richiesto alle Regioni e province Autonome di individuare i Centri di Riferimento per la diagnosi e la cura dei soggetti affetti da tale sindrome e conseguentemente la Regione del Veneto, sulla base dei criteri stabiliti dall'Istituto, interpellate in tal senso le proprie Aziende Sanitarie e in base alle risposte ricevute, vagliate dalla Commissione Tecnica Regionale per il Prontuario Terapeutico Ospedaliero aveva adottato la deliberazione n. 3641 del 19 novembre 2004 di individuazione dei Centri di riferimento per la diagnosi e la predisposizione del piano terapeutico dei medicinali a base di metilfenidato. Contestualmente la Giunta Regionale demandava ad un successivo provvedimento del Dirigente della Direzione Piani e Programmi Socio Sanitari l'individuazione della struttura capofila in ambito regionale con compiti di raccordo e coordinamento con le altre strutture. Con Decreto Dirigenziale n. 114 del 13.12.2004 tale funzione era stata attribuita all'Unità operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda ULSS n. 10 diretta dal dr. Dino Maschietto.

Vi è da precisare che la mancata commercializzazione nel nostro Paese dei farmaci utilizzati per la terapia farmacologica dell'ADHD, non ne ha impedito tuttavia l'impiego che è avvenuto attraverso l'importazione dall'estero. L'importazione di un medicinale registrato all'estero è consentita su richiesta e sotto la diretta responsabilità del medico curante del singolo paziente che abbia espresso il proprio consenso informato, previo nulla-osta rilasciato dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a condizione che le indicazioni registrate nel paese di provenienza siano le medesime per le quali si intende impiegare il medicinale.

Il verificarsi di tale circostanza, che ha comportato nel nostro Paese l'avvio di singoli trattamenti non sottoposti a particolare monitoraggio di appropriatezza e follow-up, ha costituito, fra gli altri, uno stimolo per Autorità Regolatorie Nazionali per l'individuazione delle adeguate condizioni per l'immissione in commercio dei farmaci a base di metilfenidato e atomoxetina, indicati per il trattamento dell'ADHD. E' infatti imprescindibile che il loro impiego avvenga nell'ambito di un percorso di diagnosi e di trattamento il più possibile garantito, con la presa in carico totale del soggetto, che riservi ad un momento successivo, adeguatamente ponderato sotto il profilo dell'appropriatezza di impiego, l'eventuale ricorso alla terapia farmacologica.

Secondo la rilevazione compiuta a fine 2006 dal Tavolo Tecnico regionale per la Neuropsichiatria Infantile, nella regione Veneto i minori attualmente in trattamento con metilfenidato, secondo percorsi disomogenei, non controllati e non controllabili, si stima siano solo lo 0.5 per mille della popolazione in età evolutiva (neppure 300 soggetti). L'istituzione del Registro Nazionale appare quindi indispensabile per evitare l'ulteriore aumento di trattamenti non controllati

A seguito della pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale, n. 95 del 24 aprile 2007 delle relative Determinazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa), sono stati autorizzati alla commercializzazione il metilfenidato (Ritalin<sup>®</sup>) [Determinazione AIFA A.I.C./N n. 876] e l'atomoxetina (Strattera<sup>®</sup>) [Determinazione AIFA n. 437/2007], per il trattamento della sindrome da deficit di attenzione con iperattività (ADHD) nei bambini a partire dai 6 anni di età e negli adolescenti, con contestuale attivazione del Registro Nazionale per il trattamento farmacologico dell'ADHD, rendendo concreta la possibilità di attuazione dei trattamenti, compresa la terapia farmacologica.

Le procedure diagnostico-terapeutiche indicate nei provvedimenti autorizzativi dell'Agenzia Italiana del Farmaco prevedono che:

- la diagnosi e la presa in carico non farmacologica dei soggetti con ADHD avvengano nei Servizi Territoriali di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (NPIA) ;
- la prescrizione dei farmaci sia vincolata alla predisposizione del Piano terapeutico, successiva a diagnosi posta da uno dei Centri di Riferimento individuati dalla Regione, su invio dei Servizi Territoriali ed in stretto coordinamento con essi.

E' previsto inoltre che i Centri di Riferimento debbano effettuare, oltre al Piano terapeutico:

- la prima somministrazione del Metilfenidato che deve avvenire in ambiente clinico (day-hospital), dove verrà testata la tollerabilità della prima dose standard con monitoraggio dei parametri vitali e osservazione clinica e/testologica del bambino, con la presenza di almeno un infermiere. Il trattamento con Metilfenidato va somministrato in base ad un programma terapeutico di durata semestrale, eventualmente rinnovabile, dopo rivalutazione del caso.
- la prima prescrizione del farmaco
- la valutazione di efficacia e tollerabilità per almeno il primo mese, con controlli clinici alla prima e alla quarta settimana, per confermare la prescrizione
- controlli ogni 6, 12, 18 e 24 mesi, verificando semestralmente o almeno ogni anno l'opportunità di interruzione temporanea o definitiva della terapia farmacologica
- la gestione del Registro dei casi, con la compilazione di specifici Case Report Form (CRF)
- le prescrizioni farmacologiche successive alla prima e le visite mensili di controllo richieste dal Registro siano effettuate dal Neuropsichiatra Infantile delle strutture territoriali o dal Pediatra di Famiglia (che andrà sempre tenuto informato).

Va sottolineato che il protocollo diagnostico richiede almeno due operatori (neuropsichiatra infantile e psicologo), integrati dallo psicopedagogo e/o educatore professionale ove esistenti, e che la Consensus Conference italiana ha definito i criteri e gli strumenti per una corretta diagnosi di ADHD, esposti in dettaglio nelle linee guida della SNPIA "ADHD: diagnosi e terapia farmacologiche" e in sintesi nei succitati provvedimenti Aifa pubblicati in Gazzetta Ufficiale del 24 aprile 2007.

Va anche ribadito che la prima prescrizione del metilfenidato o dell'atomoxetina vanno effettuate dal medico specialista di neuropsichiatria infantile del Centro regionale di riferimento, il quale almeno per il primo mese ne valuterà efficacia e tollerabilità, su richiesta del neuropsichiatra infantile del servizio territoriale che pone la diagnosi e gestisce la presa in carico globale. È necessario un controllo clinico alla prima e alla quarta settimana per confermare la prescrizione; successivamente, e sulla base del Piano Terapeutico del Centro di Riferimento, le prescrizioni potranno essere effettuate dal neuropsichiatra infantile delle strutture territoriali o dal Pediatra di famiglia (che andrà sempre tenuto informato). Solo per il Metilfenidato la prima dose (dose test) deve essere somministrata in ambiente protetto (ambulatorio o day hospital del Centro di riferimento). Il bambino andrà ricontrollato presso il Centro di riferimento a 6,12,18 e 24 mesi e dovrà essere verificata annualmente l'opportunità di interruzione temporanea (es. mese di agosto) o definitiva della terapia.

Il Relatore dà atto della discussione e dell'elaborazione delle procedure recentemente avvenuta nelle sedi del Ministero della Salute, dell'ISS, dell'AIFA e delle Società Scientifiche coinvolte, anche in seguito alle preoccupazioni diffuse nell'opinione pubblica sulle procedure diagnostiche e sulle strategie di intervento nell'ADHD. Il dibattito ha confermato l'opportunità di predisporre, anche in Italia come nel resto d'Europa, un percorso di monitoraggio della terapia farmacologica della sindrome ADHD, secondo criteri particolarmente scrupolosi.

È importante sottolineare e sostenere con forza che lo step di passaggio al trattamento farmacologico è definito dalla gravità clinica dell'ADHD (soprattutto dei versanti iperattivo e impulsivo) e non dall'entità del disagio socio-ambientale che ne deriva. Inoltre, sono da considerarsi quadri particolarmente gravi le comorbidità di ADHD con Disturbo Oppositivo Provocatorio severo, Disturbo della Condotta e Disturbo Bipolare.

Il Relatore ritiene che il dibattito nazionale di questi mesi abbia confermato la correttezza delle scelte inizialmente compiute dalla Giunta Regionale con la DGR n. 3641 del 19/11/2004, succitata, volta a garantire che la rete dei Centri di riferimento operi con il massimo di competenza, di omogeneità dei criteri diagnostici e di completezza della presa in carico, in raccordo con una Rete uniforme dell'insieme dei Servizi territoriali di Neuropsichiatria Infantile.

In relazione a quanto stabilito dai provvedimenti Aifa di autorizzazione alla commercializzazione e di contestuale avvio del Registro Nazionale per il monitoraggio dell'impiego di Ritalin e Strattera nel trattamento dell'ADHD, si ritiene opportuno effettuare la verifica della sussistenza dei requisiti individuati per i Centri già autorizzati con la succitata D.G.R. n. 3641 del 19/11/2004. Si propone che la Direzione Regionale competente provveda in tal senso, mediante la richiesta di produzione di un'autocertificazione da parte delle strutture interessate, controfirmata

dal Direttore Generale dell'Azienda di appartenenza. Si propone altresì che il Dirigente della Direzione Regionale competente sia delegato ad approvare, con proprio successivo atto, l'elenco dei Centri in tal modo identificati.

I requisiti che i Centri devono possedere per essere autorizzati per il trattamento della sindrome da deficit di attenzione con iperattività (ADHD) con Ritalin<sup>®</sup> e Strattera<sup>®</sup> sono i seguenti:

1. Requisiti strutturali:

- ◆ Struttura (Servizio, Centro, Dipartimento, Rete territoriale) di Neuropsichiatria Infantile di Azienda ULSS SL, Azienda Ospedaliera, Istituto Universitario o IRCCS;
- ◆ Presenza nella Struttura del Neuropsichiatra dell'Infanzia e dello Psicologo clinico, e di personale in grado di supportare la famiglia e interagire con la scuola;
- ◆ Presenza nell'Azienda/Ente di Pediatra, Farmacologo clinico o Farmacista;

2. Requisiti clinico-organizzativi:

- ◆ Competenza ed esperienza nella diagnosi e nella terapia dell'ADHD;
- ◆ Capacità di garantire, ove necessario, ulteriori approfondimenti diagnostici oltre a quelli effettuati nei Servizi territoriali di Neuropsichiatria Infantile (NPIA) inviati, e l'eventuale presa in carico complessiva non farmacologica per gruppi selezionati di soggetti;
- ◆ Capacità di predisporre il Piano terapeutico farmacologico e garantire la prima somministrazione del metilfenidato in day hospital;
- ◆ Capacità della Struttura di NPIA di assorbire i potenziali casi necessitanti terapia con metilfenidato o atomoxetina;
- ◆ Capacità di garantire il follow up per tutta la durata del trattamento farmacologico;
- ◆ Garanzia di coordinarsi, per la presa in carico globale del paziente, con il Pediatra di Libera Scelta (PLS) ed il Servizio di NPIA del territorio, che resta titolare del caso;
- ◆ Garanzia della gestione del Registro (input dei dati, qualità dei dati, riservatezza dei dati sensibili);
- ◆ Garanzia di consulenza e supporto alle Strutture del territorio.

La rete dei Servizi di Neuropsichiatria Infantile che saranno successivamente confermati dal provvedimento del Dirigente emanato come sopra specificato, individuati quali Centri di Riferimento da questa Regione dovrà essere sufficientemente ampia da garantire la possibilità di un rapporto regolare con gli utenti interessati e con le loro famiglie, ma ogni Azienda ULSS deve disporre di almeno una Struttura operativa di neuropsichiatria Infantile in grado di identificare i casi candidati al trattamento combinato e di farsi carico della loro gestione in comune con il Centro di Riferimento competente.

Si propone inoltre che:

- che le Strutture Operative non in possesso dei requisiti per un'operatività immediata, ovvero appartenenti alle Aziende non immediatamente in grado di adempiere al compito di garantire il monitoraggio in Day Hospital della prima somministrazione del farmaco, gli eventuali accertamenti clinici e strumentali utili per la diagnosi differenziale, e il follow-up dei casi – potranno avanzare istanza alla competente Direzione Regionale di far parte della rete dei Centri di Riferimento non appena siano pronte a rendersi operative, anche in base a uno specifico percorso interaziendale di formazione del personale necessario.
- Il Dirigente della competente Direzione Regionale provvederà, con proprio provvedimento, all'aggiornamento della lista dei Centri. Il mancato rispetto dei requisiti previsti potrà portare alla revoca della qualifica di Centro di Riferimento regionale. Contestualmente, saranno verificate le risorse e le competenze della Rete dei Servizi di NPIA delle singole Aziende, che mantengono la responsabilità della presa in carico globale del caso, e che devono poter garantire l'utilizzazione corretta e omogenea degli strumenti di rilevazione

diagnostica previsti dal Protocollo Nazionale di cui alle Determinazioni Aifa più sopra citate.

- Il Centro Coordinatore, che verrà individuato con Decreto del Dirigente Regionale competente, oltre ad assolvere ai compiti propri dei Centri di Riferimento, sarà sede di formazione per il versante psico-cognitivo del trattamento combinato, e di eventuale omogeneizzazione delle competenze già presenti in materia, in accordo con le Aziende ULSS della regione e su progetto specifico. Potrà infine fornire consulenza su richiesta per i casi dubbi o complessi.

Il relatore conclude la propria relazione e propone all'approvazione della Giunta Regionale il seguente provvedimento.

#### LA GIUNTA REGIONALE

- Il relatore incaricato dell'istruzione dell'argomento in questione ai sensi dell'art. 33, 2° comma, dello Statuto, il quale dà atto che la Struttura competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, anche in ordine alla compatibilità con la legislazione regionale e statale.
- VISTE le Determinazioni Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) n. AIC 876/07 e n. 437/07 pubblicate nel S.O. n. 106 alla G.U. n. 95 del 24 aprile 2007, di autorizzazione alla commercializzazione, rispettivamente, dei farmaci metilfenidato (Ritalin<sub>z</sub>) e atomoxetina (Strattera<sub>z</sub>) per il trattamento della sindrome da deficit di attenzione con iperattività (ADHD) e di contestuale di avvio del Registro Nazionale per il trattamento dell'ADHD presso l'Istituto Superiore di Sanità, finalizzato alla raccolta dei dati per il monitoraggio dell'accuratezza diagnostica e dell'appropriatezza dell'eventuale terapia farmacologica;
- VISTO, in particolare l'art. 4 di tali provvedimenti, secondo il quale le Regioni devono individuare i Centri di Riferimento a cui compete la conferma diagnostica di ADHD, la prima somministrazione del Ritalin in ambiente protetto e la formulazione del Piano Terapeutico per la prescrizione di Ritalin<sub>z</sub> e di Strattera;
- VISTO, il Protocollo Diagnostico e Terapeutico, Allegato 1 parte integrante di ciascuno dei due provvedimenti dell'Agenzia Italiana del Farmaco che, recependo gli esiti della Consensus Conference tenutasi a Cagliari nel 2003 – esposti in dettaglio nelle linee guida della Società di neuropsichiatria Infantile "ADHD: diagnosi e terapia farmacologiche" – individua le procedure diagnostico-terapeutiche e i requisiti che debbono essere posseduti dai Centri di Riferimento;
- VISTA la propria Deliberazione n. 3641 del 19 novembre 2004;
- VISTO il Decreto del Dirigente della Direzione Piani e Programmi Socio Sanitari n. 114 del 13.12.2004;]

delibera

1. Di considerare le premesse parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
2. Di approvare le linee di indirizzo per la gestione dei soggetti con disturbo grave ADHD (Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività) così come illustrate in premessa;
3. Di incaricare la competente Direzione Regionale Piani e Programmi Socio Sanitari di effettuare una ricognizione dei Centri di riferimento in possesso dei requisiti illustrati in premessa autorizzabili per il trattamento della sindrome da deficit di attenzione con iperattività (ADHD);
4. Di incaricare il Dirigente della competente Direzione regionale di approvare con proprio provvedimento, successivamente all'approvazione del presente atto e in base agli esiti della ricognizione di cui al punto precedente, l'elenco dei Centri di riferimento per il trattamento della sindrome da deficit di attenzione con iperattività (ADHD), nonché il Centro Coordinatore a cui competono le attività illustrate in premessa.