

Il caso degli antipsicotici per i disturbi psichiatrici in età evolutiva- Maurizio Bonati et al. IRCCS M. Negri Milano 2017

ABSTRACT

Off label medicines and the right to the most appropriate care available.

The case of antipsychotics for psychiatric disorders in the developmental age Drug use in the paediatric population is still characterized by frequent off label prescriptions, in particular for certain classes such as psychotropic drugs. The licensing status varies widely between countries both for marketed drugs, and for age and therapeutic indications for which they are registered.

Off label antipsychotic use is common in Italy, where licensing status and evidence of safety and efficacy take longer to become aligned than in other countries.

In this regard, a systematic evaluation of the available evidence for the 28 antipsychotic drugs marketed in Italy (out of 67 in the therapeutic class) was carried out. Clinical trials were found for 11 of them, 9 of which were randomised controlled trials.

The use of 3 of these antipsychotics (clozapine, olanzapine and quetiapine) is considered not off label based on the Law 648/96. For 4 other drugs (aripiprazole, lithium, pimozide, risperidone) at least 2 high quality RCTs are available and these drugs have been included in systematic reviews and in national and international guidelines. For these reasons, and taking into account the licensing status in the UK and USA, the 4 antipsychotics cited above could be included in the list of drugs reimbursed by the National Health Service, even when prescribed off label (Law 648/96).

This measure may represent a formal recognition of therapies of documented efficacy in childhood that address unmet needs such as neuropsychiatric disorders.

â–°Key words. Adolescent | antipsychotic agents | child | mental disorders | offlabel drug use

RIASSUNTO

L'utilizzo dei farmaci in pediatria è ancora caratterizzato dall'essere frequentemente off label; in particolare per alcune classi come gli psicofarmaci. Lo stato regolatorio tra le nazioni varia ampiamente sia per i farmaci registrati, che per l'età e l'indicazione d'uso. Tra gli psicofarmaci l'uso off label degli antipsicotici è frequente in Italia dove l'allineamento all'uso consolidato delle evidenze è in ritardo rispetto ad altre nazioni così da penalizzare un uso appropriato di questi farmaci.

È stata quindi effettuata una valutazione sistematica delle evidenze disponibili per i 28 farmaci antipsicotici in commercio in Italia (dei 67 appartenenti alla classe terapeutica). Per 11 erano stati condotti studi clinici di cui RCT per 9.

R&P 2017; 33: 247-261 247

Off label e diritto alle cure disponibili più appropriate

Il caso degli antipsicotici per i disturbi psichiatrici in età evolutiva

Maurizio Bonati, Laura Reale,

Antonio Clavenna, Daria Putignano,

Daniele Piovani, Daniela Miglio

ARGOMENTO

Laboratorio per la Salute Materno Infantile

Dipartimento di Salute Pubblica

IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche

“Mario Negri”, Milano

maurizio.bonati@marionegri.it

Referenze

Le referenze relative agli RCT

per ciascuno dei 4 farmaci

considerati sono riportate

dopo ogni scheda.

Quelle relative alle linee

guida e alle revisioni

sistematiche sono riportate
nella versione online
(www.ricercaepratica.it).

ARGOMENTO

In alcuni ambiti,
l'off label
costituisce l'unica
possibilità
terapeutica.

L'uso di 3 di questi farmaci (clozapina, olanzapina e quetiapina) è riconosciuto come non off label in base alla Legge 648/96. Per quattro farmaci (aripiprazolo, litio, pimozide, risperidone) sono disponibili almeno 2 studi clinici di elevata qualità, controllati e randomizzati e sono farmaci contemplati nelle linee guida nazionali e internazionali, oltre in revisioni sistematiche. Per tali considerazioni e per lo stato di autorizzazione in UK e negli USA le specialità contenenti i 4 farmaci antipsicotici potrebbero essere inseriti nell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della Legge 648/96.

Tale provvedimento costituirebbe un riconoscimento formale per le terapie di provata efficacia in età evolutiva che rappresentano bisogni largamente inevasi come i disturbi neuropsichiatrici.

â–°Parole chiave. Adolescenti | antipsicotici | bambini, disturbi mentali | uso off label.

INTRODUZIONE

Molti farmaci presenti sul mercato sono privi dell'autorizzazione per l'uso specifico per i minori di età e, nonostante l'approvazione nel 2007 del Regolamento Europeo per i farmaci pediatrici¹, i risultati regolatori sono stati minori rispetto agli attesi². Ne consegue che i bambini ricevono prescrizioni di farmaci studiati e sperimentati solo nell'adulto e che possono risultare per loro come unlicensed o off label.

Tuttavia, in alcuni ambiti terapeutici carenti di studi specifici per la popolazione pediatrica, l'uso off label rappresenta l'unica possibilità terapeutica disponibile e con documentata evidenza di efficacia e sicurezza. Studi di farmacoepidemiologia documentano, anche per gli antipsicotici, un uso off label in età pediatrica³ pur essendo ricca la letteratura di studi che ne documentino l'efficacia^{4,5}.

A seguito dell'entrata in vigore del Regolamento Europeo il gruppo di lavoro pediatrico dell'Agenzia Italiana del Farmaco ("Gruppo sui Farmaci Pediatrici", dal 2008 denominato "Working Group Pediatrico", WGP) aveva avviato una revisione per identificare i farmaci non autorizzati all'uso in pediatria, seppur ampiamente prescritti in Italia: tra questi gli psicofarmaci⁶. Il lavoro svolto dal WGP aveva l'obiettivo di redigere la lista degli usi off label da comunicare all'European Medicines Agency identificando gli usi "diffusi e sistematici" in un contesto di bisogno di cura per i bambini.

Tale lista ha avuto anche la finalità di rappresentare un aggiornamento dei farmaci erogabili ai sensi della Legge 648/96, così da garantire la rimborsabilità da parte del SSN (e di conseguenza l'accesso gratuito alle cure per i pazienti) di farmaci per indicazioni non ancora registrate, ma per i quali erano disponibili evidenze di efficacia e di sicurezza d'uso.

Questo ha portato alla redazione di liste di farmaci con uso consolidato.

La prima a essere approvata dalla Commissione consultiva Tecnico Scientifica dell'AIFA è stata quella dei farmaci cardiovascolari (Determina dell'AIFA del 20 gennaio 2010) a cui ha fatto seguito l'approvazione della lista di farmaci con uso consolidato nel trattamento di patologie infettive pediatriche (Determina 18 gennaio 2011) e delle liste per i farmaci anestetici, gastrointestinali, dermatologici; sangue e organi eritropoietici, apparato genito-urinario e ormoni sessuali, sistema nervoso e apparato muscolo-sche-

R&P 2017; 33: 247-261 248
letrico, apparato respiratorio (Determina 27 luglio 2012). Tuttavia, nonostante la commercializzazione di nuovi farmaci e la produzione di nuove evidenze, queste liste non sono state aggiornate (se non per alcuni singoli

farmaci) e non è stato allineato l'uso ai provvedimenti adottati negli altri paesi europei.

Per quanto riguarda i farmaci comunemente impiegati nel trattamento dei disturbi psichiatrici in età evolutiva, gli unici farmaci inseriti nella lista dei farmaci del sistema nervoso a uso consolidato sono a tutt'oggi: la clozapina, l'olanzapina e la quetiapina.

Altri farmaci di frequente impiego in età evolutiva (p. es. il risperidone e l'aripirazolo) non sono inseriti nella lista e non hanno l'autorizzazione all'uso per indicazioni con cui sono comunemente prescritti nella pratica clinica quotidiana e per cui sono disponibili adeguate evidenze di sicurezza ed efficacia di impiego^{4,5,7}.

Questa situazione genera disuguaglianze nei percorsi di cura perché:

- a. la prescrizione e il piano terapeutico sono condizionati dall'attitudine e dall'aggiornamento del medico;
- b. comporta per i genitori la necessità di dover pagare direttamente le terapie per i propri figli;
- c. genera differenze nell'accesso gratuito alle cure a seconda di protocolli e percorsi esistenti, sia a livello locale (ASL, ospedale, centro) che nazionale (linee guida).

Numerose sono le richieste di informazione da parte degli operatori sanitari e dei genitori, a seguito dei diversi comportamenti prescrittivi (locali, regionali, e nazionali) abbiamo intrapreso il percorso per un aggiornamento formale delle liste dei farmaci pediatrici a uso consolidato, per un'area "orfana" di risposte appropriate e basate sulle evidenze, ai bisogni dei pazienti e dei loro famigliari quale quella dei disturbi psichiatrici in età evolutiva.

Di seguito è riportato il lavoro sequenziale svolto a supporto del razionale della richiesta fornendo la valutazione delle evidenze a tutt'oggi disponibili per i farmaci antipsicotici.

METODOLOGIA

Sono 67 gli psicofarmaci appartenenti alla classe degli antipsicotici (N05A), 28 di questi sono disponibili sul mercato italiano. I 28 farmaci antipsicotici presenti in Italia sono stati suddivisi in 3 gruppi:

- I. antipsicotici con almeno una indicazione autorizzata in età evolutiva (aripirazolo, clorpromazina, litio, perfenazina, periciazina, promazina, risperidone, ziprasidone);
- II. antipsicotici già presenti all'interno della "lista farmaci pediatrici sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico" in base alla Legge 648/96 (clozapina, olanzapina, quetiapina);
- III. antipsicotici che non hanno nessuna indicazione autorizzata in età evolutiva (aloperidolo, amisulpride, asenapina, bromperidolo, clotiapina, dixirazina, droperidolo, flufenazina, levomepromazina, levosulpiride, loxapina, paliperidone, pimozide, sulpiride, tiapride, trifluoperazina, zuclopentixolo) (figura 1).

R&P 2017; 33: 247-261 249

Clozapina, olanzapina e quetiapina sono gli unici farmaci per i disturbi psichiatrici in età evolutiva inseriti nella lista.

Tre sono i gruppi di farmaci antipsicotici disponibili sul mercato italiano.

M. Bonati, et al.: Off label e diritto alle cure disponibili più appropriate

Gruppo I = antipsicotici con almeno un'indicazione autorizzata in età evolutiva; gruppo II = antipsicotici già presenti in

L. 648; gruppo III = antipsicotici che non hanno nessuna indicazione autorizzata in età evolutiva; livello di evidenza di efficacia: A = efficacia provata da due o più studi clinici, di elevata qualità, controllati e randomizzati; B = efficacia supportata da un solo studio clinico, di elevata qualità, controllato randomizzato.

R&P 2017; 33: 247-261 250

ARGOMENTO

Antipsicotici N05A

67

Gruppo I + RCT+

Livello A

3

Gruppo II + RCT+

Livello A

3

Gruppo III + RCT+

Livello A

4

Aripiprazolo

Litio

Risperidone

Già presenti in L. 648

per indicazioni

in età evolutiva

Pimozide

Gruppo I + RCT+

Livello A +

Raccomandato LG

3

Gruppo II + RCT+

Livello A +

Raccomandato LG

3

Gruppo III + RCT+

Livello A +

Raccomandato LG

1

No RCT

2

No RCT

12

Livello B

4

Non raccomandato LG

3

Figura 1. Flow-chart metodologica.

Proposta L. 648/96 LG / Review Livello di efficacia RCT età evolutiva

Gruppo I + RCT

6

Gruppo II + RCT

3

Gruppo III + RCT

5

Antipsicotici N05A

in commercio in Italia

28

(3) (1)

Gruppo I

8

Gruppo III

17

Gruppo II

3

14 dei 28 antipsicotici hanno RCT pubblicati per i disturbi psichiatrici nell'età evolutiva: 6 degli 8 principi attivi appartenenti al gruppo I, tutti quelli del gruppo II e 5 dei 17 antipsicotici del gruppo III. Sono stati, quindi, considerati questi 14 antipsicotici per procedere nella valutazione.

È poi stato analizzato il livello di evidenza di efficacia per ciascuno dei 14 principi attivi, secondo i seguenti criteri: livello A, efficacia provata da due o più studi clinici, di elevata qualità, controllati e randomizzati; livello B, efficacia supportata da un solo studio clinico, di elevata qualità, controllato randomizzato.

All'interno dei tre gruppi, i farmaci che hanno un livello di efficacia dimostrato di tipo A per almeno un'indicazione sono i seguenti: aripiprazolo, litio, risperidone (gruppo I); clozapina, olanzapina, quetiapina (gruppo II); aloperidolo, paliperidone, pimozone, tiapride (gruppo III). In totale, 10 dei 14 antipsicotici hanno mostrato un livello di evidenza di efficacia di tipo A e sono stati ulteriormente valutati.

Sono state, infine, confrontate le raccomandazioni delle linee guida e i risultati delle revisioni sistematiche più recenti relative ai disturbi neuropsichiatrici per i quali i 10 antipsicotici sono stati studiati. I 3 antipsicotici del gruppo II (clozapina, olanzapina e quetiapina) essendo già inseriti nella lista della L. 648/96 non sono stati oggetto di ulteriore valutazione e conseguentemente di richiesta di inserimento o modifica, sebbene le indicazioni e le età di prescrizione andrebbero aggiornate. In merito al gruppo I, tutti e 3 i farmaci che hanno mostrato di avere un livello A di efficacia (aripiprazolo, litio e risperidone) sono anche raccomandati in base alle linee guida e alle revisioni di letteratura per diverse indicazioni.

Infine, dei 4 antipsicotici con livello di efficacia A del gruppo III, soltanto uno (pimozone) è presente nelle raccomandazioni delle linee guida.

A conclusione della selezione effettuata secondo i criteri esplicitati, sono state analizzate in dettaglio le evidenze disponibili per 4 antipsicotici identificati in base: allo stato autorizzativo in UK e USA, all'elevato livello di evidenza (livello A) e al gruppo di forza della raccomandazione/richiesta (linee guida e revisioni sistematiche)⁸.

STATO AUTORIZZATIVO IN ITALIA, IN UK E NEGLI USA

Per l'aripiprazolo c'è omogeneità tra Italia e UK, mentre negli USA è autorizzato l'uso per altre indicazioni (irritabilità nei pazienti autistici e sindrome di Tourette) e per età considerevolmente inferiori (tabella I). Il litio non ha autorizzazione pediatrica in UK, mentre è simile quella riconosciuta in Italia e negli USA. La pimozone non ha autorizzazione all'uso in età evolutiva in Italia, mentre è autorizzata in UK a partire dai 13 anni di età per le psicosi, negli USA è autorizzata per la terapia della Sindrome di Tourette a partire dagli 8 anni di età. Simile l'autorizzazione in Italia e UK per il risperidone per la terapia del disturbo della condotta e non dell'autismo, indicati invece negli USA, come pure per la schizofrenia e per il disturbo bipolare.

Ampia quindi la varietà tra le Agenzie Regolatorie Nazionali nel recepire le indicazioni della ricerca clinica internazionale.

R&P 2017; 33: 247-261 251

M. Bonati, et al.: Off label e diritto alle cure disponibili più appropriate

14 antipsicotici sono stati considerati per la valutazione, di questi, 10 sono stati ulteriormente valutati avendo mostrato un livello di evidenza di

efficacia di tipo A.

Tabella I. Indicazioni attualmente autorizzate per gli antipsicotici in oggetto.

Principio Indicazioni autorizzate

attivo Italia UK Stati Uniti

Aripiprazolo

Litio

Pimozide

Risperidone

ARGOMENTO

R&P 2017; 33: 247-261 252

- Trattamento, fino a 12 settimane, di episodi maniacali di grado da moderato a severo del disturbo bipolare di tipo I (≥ 13 anni)
- Trattamento della schizofrenia (≥ 15 anni)
- Manic episodes in Bipolar I disorder in adolescents aged 13 years and older
- Schizophrenia in adolescents aged 15 years and older
- Bipolar mania – pediatric patients: monotherapy or as an adjunct to lithium or valproate (≥ 10 years)
- Schizophrenia – adolescents (≥ 13 years)
- Irritability associated with autistic disorder – pediatric patients (≥ 6 years)
- Tourette's disorder (≥ 6 years)
- Profilassi e trattamento degli stati di eccitazione nelle forme maniacali e ipomaniacali e degli stati di depressione o psicosi depressive croniche delle psicosi maniaco-depressive (≥ 12 anni)
- No • Treatment of manic episodes and as maintenance treatment for Bipolar I Disorder (≥ 12 years)
- No • Chronic schizophrenia, for the treatment of symptoms and prevention of relapse (≥ 13 years)
- Other psychoses, especially paranoid and monosymptomatic hypochondriacal psychoses (eg delusional parasitosis) (≥ 13 years)
- Suppression of motor and phonic tics in patients with Tourette's Disorder who have failed to respond satisfactorily to standard treatment (≥ 8 years)
- 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

- Short-term symptomatic treatment (up to 6 weeks) of persistent aggression in conduct disorder in children from the age of 5 years and adolescents with subaverage intellectual functioning or mental retardation diagnosed according to DSM-IV criteria, in whom the severity of aggressive or other disruptive behaviours require pharmacologic treatment. Pharmacological treatment should be an integral part of a more comprehensive treatment programme, including psychosocial and educational intervention. It is recommended that risperidone be prescribed by a specialist in child neurology and child and adolescent psychiatry or physicians well familiar with the treatment of conduct disorder of children and adolescents

- Irritability associated with autistic disorder – pediatric patients (≥5 years)
- Schizophrenia – adolescents (≥13 years)
- Bipolar mania – in children and adolescents (≥10 years)

SCHEDE MONOGRAFICHE: EVIDENZE SCIENTIFICHE PER INDICAZIONI NON AUTORIZZATE

I risultati di 49 RCT pubblicati a tutto il mese di settembre 2017 che hanno valutato l'efficacia del farmaco per indicazioni non autorizzate in Italia sono riportati nelle tabelle che seguono. Gli RCT interessano

6 disturbi e si caratterizzano per l'ampia varietà della popolazione coinvolta (9-250), l'età dei pazienti (2-17), anche per lo stesso disturbo e lo stesso farmaco (p. es. aripiprazolo e litio, per il disturbo bipolare, il risperidone nell'autismo, il litio nel disturbo della condotta). Analoghe considerazioni si possono fare per i dosaggi impiegati e la durata del trattamento confermando che il rischio di duplicazione dei trial è ancora elevato¹⁰. L'arco temporale di pubblicazione di questi RCT va dal 1984 per il litio al 2017 per il risperidone, sebbene la maggioranza sia stata pubblicata dopo il 2010.

R&P 2017; 33: 247-261 253

M. Bonati, et al.: Off label e diritto alle cure disponibili più appropriate

Tabella II. Aripiprazolo.

Disturbo studiato Età N. Dose Durata Esito e ref.

(anni) soggetti (mg/die) (settimane)

Disturbo bipolare 4-9 30 6,4 72 aripiprazolo > placebo¹

≥ 8 18 2-20 6 aripiprazolo > placebo²

≥ 10

197

10; 30

4 aripiprazolo > placebo^{3,4}

146 30 aripiprazolo > placebo⁵

Autismo 212

2-15

8 aripirazolo > placebo6

≥ 6

250 52 n.a.7

166 5-15

8

aripirazolo > placebo8

47 5; 10; 15 aripirazolo > placebo9

Psicosi 12 58 20 12 aripirazolo = quetiapina10

≥ 13 202 10; 30 6 aripirazolo > placebo11

Tourette 61 11 10 aripirazolo > placebo12

≥ 6 31 1,25-10 8 aripirazolo = risperidone13

46 1,25-7,5 8 aripirazolo once-daily = twice-weekly14

N.a. = non applicabile.

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, Ketzler 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.

3. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1441-51.

4. Mankoski R, Zhao J, Carson WH, Mathew SJ, Forbes RA. Young mania rating scale line item analysis in pediatric subjects with bipolar disorder treated with aripiprazole in a short-term, double-blind, randomized study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21: 359-64.

5. Findling RL, Correll CU, Nyilas M, et al. Aripiprazole for the treatment of pediatric bipolar I disorder: a 30-week, randomized, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2013; 15: 138-49.

6. Robb AS, Andersson C, Bellocchio EE, et al. Safety and tolerability of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder in pediatric subjects (6-17 years Old): Results from a pooled analysis of 2 studies. *Prim Care Companion J Clin Psych* 2011; 13: e1-e9.

7. Marcus RN, Owen R, Manos G, et al. Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder: a 52-week, open-label, multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1270-6.

8. Marcus RN, Owen R, Kamen L, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 1110-9.

9. Owen R, Sikich L, Marcus RN, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics* 2009; 124: 1533-40.

10. Pagsberg AK, Jeppesen P, Klauber DG, et al. Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: the multicentre, double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial. *Lancet Psychiatry* 2017 doi:

- 10.1016/S2215-0366(17)30166-9. [Epub ahead of print].
11. Findling RL, Robb A, Nyilas M, et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1432-41.
12. Yoo HK, Joung YS, Lee JS, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: e772-80.
13. Ghanizadeh A, Haghighi A. Aripiprazole versus risperidone for treating children and adolescents with tic disorder: a randomized double blind clinical trial. *Child Psychiatry Hum Dev* 2014; 45: 596-603.
14. Ghanizadeh A. Twice-weekly aripiprazole for treating children and adolescents with tic disorder, a randomized controlled clinical trial. *Ann Gen Psychiatry* 2016; 15: 21.

GRUPPO I

R&P 2017; 33: 247-261 254

ARGOMENTO

Tabella III. Litio.

Indicazione Età N. Dose Durata Esito e ref.

(anni) soggetti (mg/die) (settimane)

Disturbo bipolare ≥ 5 60 30mg/kg* 72 litio = valproato1

6-15 90 150-900 8 litio = acido valproico < risperidone2

≥ 8 13 30 mg/kg*

6

litio = acido valproico = carbamazepina3

≥ 12

21 3375±240 litio > placebo4

40 ** 2 litio = placebo5

Disturbo della condotta

5-13

21

500-2000 6

litio = aoperidolo > placebo6

61 litio > placebo7

≥ 12 33 600* 2 litio = placebo8

10-17 20 300-2100 4 litio > placebo9

* Dosaggio iniziale. ** Definizione della dose terapeutica in base alla titolazione dei livelli ematici.

Intervallo terapeutico: 0,6-1,2mEQ/L.

1. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, et al.

Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 409-17.

2. 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.

3. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 713-20.

4. Geller B, Cooper TB, Sun K, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 171-8.

5. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, et al. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled

discontinuation study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43: 984-93.

6. Platt JE, Campbell M, Green WH, Gega DM. Cognitive effects of lithium carbonate and haloperidol in treatment-resistant aggressive children. Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 657-62.

7. Campbell M, Small AM, Green WH, et al. Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate: a comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder. Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 650-6.

8. Rifkin A, Karajgi B, Dicker R, et al. Lithium treatment of conduct disorders in adolescents. Am J Psychiatry 1997; 154: 554-5.

9. Malone RP, Delaney MA, Luebbert JF, et al. A double-blind placebo controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 649-54.

M. Bonati, et al.: Off label e diritto alle cure disponibili più appropriate R&P 2017; 33: 247-261 255

Tabella IV. Risperidone.

Indicazione Età N. Dose Durata Esito e ref.

(anni) soggetti (mg/die) (settimane)

Autismo 2-6 12 0,5-1,5

24

risperidone > placebo1

2-9 19 0,5-1 risperidone > placebo2

≥ 5

49 0,5-3,5 8 risperidone > placebo3,4

12 1,8 24 risperidone > placebo5

5-12

41 1,2

8

risperidone > placebo6

27 0,01-0,06 mg/kg risperidone > placebo7

≥ 8 13 1,2-4 12 risperidone > placebo8

Sindrome di Tourette ≥ 6 12 3,3±0,94 8 risperidone > placebo9

≥ 7

17 1-4 4 risperidone > pimozide10,11

9 1,5

8

risperidone = clonidina12

Disturbo bipolare 6-15 89 0,25-1 risperidone > litio/valproato13

≥ 10 111 0,5-6 3 risperidone > placebo14

Psicosi 7-16 30 0,5-5 risperidone = clorpromazina15

≥ 8

41 0,5-6 8 molindone = risperidone = olanzapina16

19 2,8-5,2 olanzapina = risperidone = aoperidolo17

≥ 13 106 1-6 6 risperidone > placebo18

ADHD e disturbo

6-12

73 0,5-3,5 9 MPH + RISP > MPH + PLB19,20

oppositivo-provocatorio, 54 0,5-3,5 12 MPH + RISP > MPH + PLB21

disturbo della condotta

7-10 42 0,5 mg 8 MPH + RISP > MPH + PLB22 o aggressività

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. McCracken JT, McGough J, Shah B, et al. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network.

Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002; 347: 314-21.

4. McDougle CJ, Scahill L, Aman MG, et al. Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the Autism Network of the Research Units on Pediatric Psychopharmacology. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1142-8.

5. Troost PW, Lahuis BE, Steenhuis MP, et al. Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 1137-44.

6. Shea S, Turgay A, Carroll A, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 2004; 114: e634-e641.

7. Pandina GJ, Bossie CA, Youssef E, Zhu Y, Dunbar F. Risperidone improves behavioral symptoms in children with autism in a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J Autism Dev Disord* 2007; 37: 367-73.

8. Miral S, Gencer O, Inal-Emiroglu FN, Baykara B, Baykara A, Dirik E. Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD: a randomized, controlled, doubleblind trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008; 17: 1-8.

9. Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsoyich L, Peterson BS. A placebo- controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology* 2003; 60: 1130-5.

10. 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.

11. 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 parallelgroup study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 50-6.

12. Gaffney GR, Perry PJ, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Kuperman S. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 330-6.

13. 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.

Tabella V. Pimozide.

Indicazione Età N. Dose Durata Esito e ref.

(anni) soggetti (mg/die) (settimane)

Sindrome di Tourette

≥ 7

17 2,5 4 pimozide < risperidone1

22 3,5

6

pimozide > aloperidolo > placebo2

≥ 8 57 10,6 aloperidolo > pimozide > placebo3

≥ 11 41 3,8 7 pimozide = risperidone4

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. Bruggeman R, van der Linden C, Buitelaar JK, Gericke GS, Hawkrigde SM, Temlett JA. Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallelgroup study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 50-6.

GRUPPO III

SINOSI: DISTURBO, INDICAZIONE OFF LABEL, N. RCT, LINEE GUIDA E REVISIONI SISTEMATICHE DI LETTERATURA

La tabella VI riporta le indicazioni delle principali linee guida italiane, europee o internazionali⁹, delle revisioni sistematiche e il livello di evidenza riconosciuto per l'uso ancora off label in Italia dei quattro antipsicotici considerati. I 6 disturbi il cui trattamento è ancora off label in Italia trovano indicazione in 15 linee guida (2007-2016) e in 17 revisioni sistematiche (2002-2018); ciascuna indicazione è riconosciuta da almeno una linea guida e due revisioni sistematiche

ARGOMENTO

R&P 2017; 33: 247-261 256

14. 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, placebocontrolled study. *Bipolar Disord* 2009; 11: 687-700.

15. Xiong Y. Comparison study of childhood schizophrenia treated with risperidone and chlorpromazine. *Guizhou Med J* 2004; 28: 697-98.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. Aman MG, Bukstein OG, H, Gadow KD, et al. What does risperidone add to parent training and stimulant for severe aggression in child attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53: 47-60.

20. Farmer CA, Epstein JN, Findling RL, et al. Risperidone added to psychostimulant in children with severe aggression and attention-deficit/hyperactivity disorder: lack of effect on attention and short-term memory. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017; 27: 117-24.

21. Findling RL, Townsend L, Brown NV, et al. The treatment of severe childhood aggression study: 12 weeks of extended, blinded treatment in clinical responders. *J Child*

Adolesc Psychopharmacol 2017; 27: 52-65.

22. Jahangard L, Akbarian S, Haghghi M, et al. Children with ADHD and symptoms of oppositional defiant disorder improved in behavior when treated with methylphenidate and adjuvant risperidone, though weight gain was also observed. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Psychiatry Res 2017; 251: 182-91.

M. Bonati, et al.: Off label e diritto alle cure disponibili più appropriate R&P 2017; 33: 247-261 257

Tabella VI. Risultati della analisi delle linee guida e delle revisioni sistematiche.

Principio Indicazione ancora off label N. RCT Disturbo Linee guida Revisioni attivo in Italia (N. pz) studiato sistematiche

Aripiprazolo

Litio

Pimozide

Risperidone

4 (501) Autismo AACAP, 2014;

NICE 2014 [QS51];

NICE 2013 [CG170];

ISS, 2011

Hirsh LE et al.,

2016;

Fung LK et al.,

2016

4 (391) Disturbo

bipolare

di tipo I

NICE 2014 [CG185]

(Last updated:

February 2016)

Meduri M et al.,

2016;

Liu HY et al., 2011

2 (260) Psicosi NICE 2013 [CG155]

(Last updated:

October 2016);

AACAP, 2013

Pagsberg AK et al.,

2017;

Harvey RC et al.,

2016;

Kumar A et al.,

2013

3 (38) Sindrome

di Tourette

AACAP, 2013;

Canadian, 2012;

ESSTS, 2011

Liu Y et al., 2016;

Yang C et al., 2016;

Yang CS et al.,

2015;

Leckman JF, 2002

5 (234) Disturbo

bipolare

di tipo I

NICE 2014 [CG185]

(Last updated:

February 2016)
Ketter TA et al.,
2016;
Liu HY et al., 2011
4 (135) Disturbo
della condotta
NICE 2013 [CG158]
(Last updated: April
2017)
Loy JH et al., 2012
4 (137) Sindrome
di Tourette
AACAP, 2013;
Canadian, 2012;
ESSTS, 2011
Yang C et al., 2016;
Weisman et al.,
2014;
Leckman JF, 2002.
7 (173) Autismo AACAP, 2014;
NICE 2014 [QS51];
NICE 2013 [CG170];
ISS, 2011
Fung LK et al.,
2016
2 (200) Disturbo
bipolare
di tipo I
NICE 2014 [CG185]
(Last updated:
February 2016)
Liu HY et al., 2011
3 (38) Sindrome
di Tourette
AACAP, 2013;
Canadian, 2012;