



Raccomandazioni della Linea Guida per la diagnosi e il trattamento di bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico

Questo documento rappresenta la versione finale delle raccomandazioni cliniche che hanno completato l'intero processo previsto dal Manuale metodologico per la produzione di Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità, inclusa la consultazione pubblica e la revisione esterna indipendente.

Il documento finale della presente Linea Guida sarà pubblicato quando il processo di elaborazione di tutte le raccomandazioni relative ai quesiti clinici sarà ultimato.

Aggiornato a febbraio 2021

A cura del Servizio Comunicazione Scientifica dell'Istituto Superiore di Sanità

© Istituto Superiore di Sanità 2021

INDICE

Lista degli acronimi e dei termini	v
Acronimi	v
Termini	vi
Introduzione e metodologia.....	1
Scope.....	1
Comitato Tecnico Scientifico	1
Panel di esperti	2
Developer della Linea Guida.....	4
Gruppo di revisione sistematica.....	4
Segreteria scientifica	5
Team di Quality Assurance	5
Segreteria organizzativa	5
Policy per la gestione del conflitto di interessi	6
Processo e metodologia seguita	7
Coinvolgimento degli Stakeholder.....	11
Consultazione pubblica sulla lista dei quesiti	11
Consultazione pubblica sulle versioni preliminari delle raccomandazioni.....	13
Bibliografia	13
Raccomandazioni.....	15
Come interpretare correttamente il significato delle raccomandazioni	17
Raccomandazione forte.....	17
Raccomandazione condizionata.....	18
Bibliografia	18
Lista raccomandazioni formulate.....	19
1. D2 bloccanti.....	19
2. Inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e/o inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI)	19
3. Psicostimolanti e/o atomoxetina.....	20
4. Stabilizzanti dell'umore	20
1. D2 bloccanti.....	21
Evidence to Decision (EtD).....	21
Profilo di evidenza.....	22
Protocollo di revisione sistematica	22
Popolazione.....	22
Intervento.....	22
Confronto.....	22

Outcome (esiti).....	22
Tipi di studi inclusi.....	23
Ricerca bibliografica	23
Selezione degli studi ed estrazione dei dati.....	23
Analisi statistica dei dati.....	24
Rischio di distorsione e valutazione della qualità delle prove	24
Strategie di ricerca	25
1. Banca dati: CENTRAL.....	25
2. Banca dati: MEDLINE.....	26
3. Banca dati: Embase.....	28
4. Banca dati: Web of Science	30
5. Banca dati: PsycINFO.....	30
Policy per la gestione del conflitto di interesse	33
Consultazione pubblica	33
Revisione esterna indipendente.....	34
2. Inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e/o inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI).....	37
Evidence to Decision (EtD).....	37
Profilo di evidenza.....	38
Protocollo di revisione sistematica	38
Popolazione.....	38
Intervento.....	39
Confronto.....	39
Outcome (esiti).....	39
Tipi di studi inclusi.....	39
Ricerca bibliografica	39
Selezione degli studi ed estrazione dei dati.....	40
Analisi statistica dei dati.....	40
Rischio di distorsione e valutazione della qualità delle prove	40
Strategie di ricerca	41
1. Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 04, 2019>	41
2. Banca dati: The Cochrane Library (issue 1 2019).....	41
3. Banca dati: Embase <1974 to 2019 January 07>	42
4. Banca dati: PsycINFO <1806 to December Week 5 2018>	42
5. Banca dati: Cinhal <January 07 2019>	43
6. Banca dati: clinicaltrials.gov/ ICTRP (January 07 2019).....	44
Policy per la gestione del conflitto di interesse	44
Consultazione pubblica	45
Revisione esterna indipendente.....	46
3. Psicostimolanti e/o atomoxetina	48
Evidence to Decision (EtD).....	48
Profilo di evidenza.....	49
Protocollo di revisione sistematica	49

Popolazione.....	49
Intervento.....	49
Confronto.....	49
Outcome (esiti).....	50
Tipi di studi inclusi.....	50
Ricerca bibliografica	50
Selezione degli studi ed estrazione dei dati.....	51
Analisi statistica dei dati.....	51
Rischio di distorsione e valutazione della qualità delle prove	51
Strategie di ricerca	52
1. Banca dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3, March 2019); Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 3, March 2019):.....	52
2. Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 14, 2019>	53
3. Banca dati: Embase <1974 to 2019 March 14>	53
4. Banca dati: PsycINFO <1806 to March Week 2 2019>	55
5. Banca dati: Web of Science (1985-2019).....	56
Integrazione ricerca per Acceptability PSICOSTIMOLANTI_ASD.....	56
1. Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to May 03, 2019>	56
2. Banca dati: Embase <1974 to 2019 May 03>.....	57
3. Banca dati: PsycINFO <1806 to April Week 5 2019>	58
4. Banca dati: Web of Science	59
Policy per la gestione del conflitto di interesse	60
Consultazione pubblica	60
Revisione esterna indipendente.....	62
4. Stabilizzanti dell'umore	64
Evidence to Decision (EtD).....	64
Profilo di evidenza.....	65
Protocollo di revisione sistematica	65
Popolazione.....	65
Intervento.....	65
Confronto.....	65
Outcome (esiti).....	66
Tipi di studi inclusi.....	66
Ricerca bibliografica	66
Selezione degli studi ed estrazione dei dati.....	66
Analisi statistica dei dati.....	67
Rischio di distorsione e valutazione della qualità delle prove	67
Strategie di ricerca	68
1. Banca dati: CLIB.....	68
2. Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 15, 2019>	68
3. Banca dati: Embase <1974 to 2019 March 15>.....	69
4. Banca dati: PsycINFO <1806 to March Week 2 2019>	70
5. Banca dati: Web of Science.....	71
6. Banca dati: clinicaltrials.gov (11/03/2019).....	71

7. http://apps.who.int (11/03/2019)	72
Policy per la gestione del conflitto di interesse	72
Consultazione pubblica	72
Revisione esterna indipendente.....	74

LISTA DEGLI ACRONIMI E DEI TERMINI

Acronimi

ABC	Aberrant Behavior Checklist
ABC	Activity Based Costing
ABC-CV	Aberrant Behavior Checklist-Community version
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule
ASD	Autism Spectrum Disorder (Disturbo dello spettro autistico)
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CBCL	Childhood Behavior Checklist
CBI	Children's Behavior Inventory
CGAS	Children's Global Assessment Scale
CGI-ADD	Clinical Global Improvement Scale Adapted to Global Autism
CGI-C	Clinical Global Impressions Change
CGI-I	Clinical Global Impressions - Improvement
CGI-S	Clinical Global Impressions - Severity
CGSQ	Caregiver Strain Questionnaire
CoI	Conflict of Interest (conflitto di interesse)
CPRS	Children's Psychiatric Rating Scale
CPTQ	Conners Parent-Teacher Questionnaire
CTS	Comitato Tecnico Scientifico
CYBOCS-PDD	Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsion Scale, Pervasive Developmental Disorders
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (manuale diagnostico statistico dei disturbi mentali)
ERT	Evidence Review Team (gruppo di revisione sistematica)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
ISRCTN	International Standard Randomised Register of Clinical Trials Number
ISS	Istituto Superiore di Sanità
ITT	Intention To Treat
MEPS	Medical Exquisiture Panel Survey
NAMCS	National Ambulatory Medical Care Survey
NHAMCS	National Hospital Ambulatory Care Survey.
PARS	Pediatric Anxiety Rating Scale (scala di valutazione dell'autismo della società giapponese dei disturbi pervasivi dello sviluppo)
PICO	Popolazione; Interventi; Comparatore; Outcome
QA team	Quality Assurance team (gruppo di lavoro sulla garanzia di qualità)

RCT	Randomized Controlled Trial (studio clinico randomizzato controllato)
SNRI	Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor (inibitore del reuptake della serotonina e della noradrenalina)
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (inibitore del reuptake della serotonina)

Termini

Allocation concealment	Mascheramento della sequenza di randomizzazione
Attrition <i>bias</i>	Descrizione dei dati disponibili dei partecipanti persi al follow-up o usciti dallo studio
Blinding	Cecità
Incomplete outcome data	Incompletezza dei dati sugli esiti
Other <i>bias</i>	altre distorsioni
Selective reporting	Reporting selettivo degli outcome
Sequence generation	Generazione sequenza di randomizzazione

Riconosciamo che la preferenza degli Stakeholder sulle diciture e sui termini con cui ci si riferisce alle persone nello spettro autistico è variabile tra *person-first language* (persone con autismo) e *identity-first language* (persone autistiche).

Per un approfondimento sul tema si rimanda alla seguente pubblicazione:

Vivanti G. Ask the editor what is the most appropriate way to talk about individuals with a diagnosis of autism? *J Autism Dev Disord.* 2020 Feb;50(2):691-693. doi 10.1007/s10803-019-04280-x. PMID31676917.

In questo documento possono comparire le seguenti terminologie: persone con disturbo dello spettro autistico, persone con ASD, persone con autismo, persone nello spettro autistico, persone autistiche.

INTRODUZIONE E METODOLOGIA

Scope

Lo scope definisce l'oggetto della Linea Guida la popolazione target e il contesto/i di applicazione, le aree tematiche e i quesiti clinici e descrive le prospettive economiche da adottare.

La legge nazionale n. 134/2015 "Disposizioni sulla prevenzione, cura e riabilitazione delle persone con disturbi dello spettro autistico e assistenza alle famiglie", è intervenuta a livello normativo per indicare gli interventi necessari a garantire la tutela della salute, il miglioramento delle condizioni di vita e l'inserimento nella vita sociale e nei contesti lavorativi delle persone nello spettro autistico, valorizzandone le capacità all'interno di un coordinamento ad ampio raggio.

Nel 2016, proprio per consentire l'attuazione della Legge nazionale n.134/2015 è stato istituito presso il Ministero della Salute, ai sensi dell'art.1 comma 401 della Legge 28 dicembre 2015, n. 208 recante "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato", un "Fondo per la cura dei soggetti con disturbo dello spettro autistico". Le modalità di utilizzo del fondo sono state definite nel Decreto interministeriale tra Ministero della Salute e Ministero dell'Economia e delle Finanze del 30 dicembre 2016 ([Intesa sul documento recante Aggiornamento delle linee di indirizzo per la promozione e il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nei Disturbi dello Spettro Autistico](#)).

Tramite l'art. 2 del decreto del 30 dicembre 2016, è stato affidato all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) il compito di aggiornare le Linee Guida sul trattamento del disturbo dello spettro autistico (ASD) in tutte le età della vita sulla base dell'evoluzione delle conoscenze fisiopatologiche e terapeutiche derivanti dalla letteratura scientifica e dalle buone pratiche nazionali e internazionali:

"L'Istituto Superiore di Sanità provvede ad aggiornare le Linee Guida sul trattamento dei disturbi dello spettro autistico in tutte le età della Linea Guida sulla Diagnosi e sul Trattamento del disturbo dello spettro autistico nei bambini e adolescenti vita sulla base dell'evoluzione delle conoscenze fisiopatologiche e terapeutiche derivanti dalla letteratura scientifica e dalle buone pratiche nazionali e internazionali".

L'ISS sta attualmente coordinando l'elaborazione della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento di bambini e adolescenti con ASD. L'ambito di queste Linee Guida evidence-based, compresi la sua prospettiva, i suoi obiettivi, la popolazione target e il suo target di riferimento, è stato definito in base al mandato che è stato assegnato all'ISS.

Comitato Tecnico Scientifico

Il processo di elaborazione della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento di bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico è coordinato dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS). Il CTS è presieduto dal responsabile scientifico del progetto (Maria Luisa Scattoni) e dal direttore del Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure (Primiano

Iannone). Il CTS include il direttore del Servizio tecnico-scientifico di Coordinamento e Supporto alla Ricerca (Luisa Minghetti), i tre coordinatori delle due Linee Guida (Holger Schünemann, Corrado Barbui, Francesco Nardocci), l'esperto di bioetica (Carlo Petrini, Direttore dell'Unità Bioetica ISS). I membri del CTS e i relativi ruoli e affiliazioni sono presentati in Tabella 1.

Tabella 1. Comitato Tecnico-Scientifico

Nome	Ruolo e affiliazione
Maria Luisa Scattoni	Coordinatore CTS Responsabile Scientifico - Istituto Superiore di Sanità, Roma
Primiano Iannone	Coordinatore CTS Direttore Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Luisa Minghetti	Membro CTS Direttore Servizio tecnico scientifico di Coordinamento e Supporto alla Ricerca, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Holger Schünemann	Membro CTS Co-Chair del Panel - Direttore Cochrane Canada e del Centro GRADE della McMaster University, Canada
Corrado Barbui	Membro CTS Chair del Panel Adulti - Università degli Studi di Verona
Francesco Nardocci	Membro CTS Chair del Panel Bambini e adolescenti - Già presidente della Società Italiana della Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza
Carlo Petrini	Membro CTS Direttore Unità Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Panel di esperti

Il CTS ha reclutato i membri del Panel tramite una procedura di selezione pubblica e valutando i curricula dei candidati sulla base della loro documentata esperienza sulla tematica oggetto della Linea Guida presso enti/aziende sanitarie appartenenti al Servizio Sanitario Nazionale o ad esso accreditate, rappresentatività geografica e livello degli enti/aziende sanitarie di appartenenza.

Il Panel di esperti è multidisciplinare e multi-professionale, costituito da professionisti del Servizio Sanitario Nazionale. Include membri laici (caregiver di bambini e adolescenti con ASD) che partecipano ai lavori non come rappresentanti di una particolare organizzazione di Stakeholder ma come singoli individui, portando la loro personale esperienza e capacità di giudizio.

In accordo con il Manuale metodologico ISS per la produzione di Linea Guida (v.1.3.2), il Panel:

- contribuisce alla definizione dello scope in collaborazione con il CTS e il QA team;
- contribuisce alla formulazione dei quesiti PICO (popolazione, intervento, confronto, outcomes) in collaborazione con i Developer;
- valuta criticamente e interpreta le evidenze per rispondere ai quesiti PICO;
- tiene conto delle opinioni e dei commenti degli Stakeholder;

- sviluppa le raccomandazioni e ne determina la forza con la guida del co-chair metodologico e dei Developer;
- formula le raccomandazioni con la guida del co-chair metodologico e dei Developer;
- vota le raccomandazioni.

Il Panel è presieduto dal Coordinatore (Chair Franco Nardocci) e dal Co-Coordinatore (Co-Chair Holger Schünemann), esperti della condizione clinica in oggetto e/o di metodologie della ricerca. La composizione del Panel degli esperti è presentata in Tabella 2.

Tabella 2. Membri del Panel di esperti

Nome	Profilo	Istituzione
Alessandro Zuddas	Neuropsichiatra infantile Esperto farmacologo	Università degli Studi Cagliari – Dipartimento di Scienze Biomediche, sezione di Neuroscienze di Farmacologia Clinica – Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza Ospedale Pediatrico – Microcitemico “A. Cao”, Cagliari
Angelo Massagli	Neuropsichiatra infantile	ASL Lecce Dipartimento di Salute Mentale
Claudia Felici	Medico di Medicina Generale	ASL RM1, Roma
Clelia Maria Duff	Genitore di persona con ASD	-
Concetta Cordò	Terapista della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva	ASL RM1, Servizio di Tutela Salute Mentale Riabilitazione Età Evolutiva, Distretto 14, Roma
Corrado Cappa	Psichiatra	AUSL Piacenza
Cristina Bellosio	Educatore	Azienda Socio Sanitaria Territoriale Santi Paolo e Carlo di Milano
Emanuela Di Tommaso	Pedagogista	Centro di riabilitazione per l'autismo “La Casa Di Michele” convenzionata ASL Avezzano, Sulmona
Franco Nardocci	Neuropsichiatra infantile	Già Presidente Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza
Giovanni Valeri	Neuropsichiatra infantile	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
Giuseppe Maurizio Arduino	Psicologo	Centro Autismo e Sindrome di Asperger ASL CN1, Mondovì
Holger Schünemann	Medico di Medicina Interna, Metodologo	Direttore Cochrane Canada e del Centro GRADE della McMaster University, Canada
Laura Reali	Pediatra di Libera Scelta	ASL RM1, Roma
Lorella Venturini	Logopedista	Unità Clinica di Neuropsichiatria Infantile dell'Ospedale di Fano, ASL di Fano – Progetto Autismo, Pesaro
Massimo Molteni	Neuropsichiatra infantile, Esperto in management sanitario	Associazione “La Nostra Famiglia” - IRCCS “Eugenio Medea” di Bosisio Parini
Raffaella Tancredi	Neuropsichiatra infantile	IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa
Sandra Biasci	Genitore di persona con ASD	-
Serafino Buono	Psicologo	IRCCS, OASI Maria SS. Di Troina

Developer della Linea Guida

In accordo con il Manuale metodologico ISS per la produzione di Linea Guida (v.1.3.2), i Developer (gli sviluppatori) delle Linee Guida hanno il compito di:

- scrivere la versione preliminare dello scope della Linea Guida;
- organizzare e gestire le consultazioni pubbliche con gli Stakeholder in conformità al framework metodologico adottato;
- formulare i quesiti PICO in accordo con il CTS, il Panel di esperti, l'ERT, i documentalisti e il team per l'analisi economica;
- partecipare ai meeting del Panel, senza diritto di voto;
- redigere i verbali dei meeting e archiviare i documenti prodotti;
- scrivere le raccomandazioni preliminari e finali sulla base dei risultati delle discussioni e delle decisioni raggiunte dal Panel di esperti;
- organizzare e gestire il processo di revisione esterna indipendente in conformità al framework metodologico adottato;
- riferire al CTS sull'andamento dei lavori.

I Developer della Linea Guida sulla diagnosi e sul trattamento dei disturbi dello spettro autistico in bambini e adolescenti, formati nel metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) e nell'uso dello strumento di sviluppo di linee-guida GRADEpro (GRADEpro GDT, <https://gradepro.org>), sono presentati in Tabella 3.

Tabella 3. I Developer

Nome	Professione	Istituzione
Francesca Fulceri	Ricercatore	Servizio di Coordinamento e Supporto alla Ricerca, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Gian Paolo Morgano	Metodologo	McMaster University, Canada

Gruppo di revisione sistematica

È costituito da esperti in revisione sistematica della letteratura e valutazione della qualità delle prove. In accordo con il Manuale metodologico ISS per la produzione di Linea Guida (v.1.3.2), il gruppo di revisione sistematica (*Evidence Review Team*, ERT) collabora con il documentalista alla definizione del protocollo per la revisione sistematica delle evidenze; valuta la qualità delle prove reperite in letteratura; produce le tabelle delle evidenze; interagisce con il Panel di esperti per l'interpretazione delle prove.

L'ERT che è stato selezionato tra i centri collaboratori e incaricato per la Linea Guida sulla diagnosi e sul trattamento dei disturbi dello spettro autistico in bambini e adolescenti è il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale della Regione Lazio (Responsabile Laura Amato).

Segreteria scientifica

La Segreteria scientifica svolge funzioni di coordinamento e di supporto tecnico-scientifico alle attività del Panel e dei membri del gruppo di lavoro, in tutte le fasi del processo di sviluppo della Linea Guida con particolare riferimento all'applicazione della policy sul Conflitto di Interesse e alla consultazione pubblica. Il coordinatore della Segreteria scientifica è presentato in Tabella 4.

Tabella 4. Coordinatore Segreteria Scientifica

Nome	Professione	Istituzione
Alice Fauci	Ricercatore	Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Team di Quality Assurance

Il Quality Assurance (QA) team è composto dallo staff di ricercatori del Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure e ha il compito di assicurare che il processo di produzione delle Linee Guida sia conforme agli standard metodologici adottati dal Centro. I membri del QA sono presentati in Tabella 5.

Tabella 5. Membri del QA

Nome	Professione	Istituzione
Antonello Napoletano	Ricercatore	Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Daniela Coclite	Ricercatore	Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Alice Fauci	Ricercatore	Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Segreteria organizzativa

La Segreteria organizzativa fornisce un supporto logistico e amministrativo in tutte le fasi del processo di sviluppo della Linea Guida.

La Segreteria organizzativa:

- gestisce la fase amministrativa relativa a contratti e convenzioni;
- organizzano gli incontri del Panel in presenza e le teleconferenze;
- predispongono la documentazione da distribuire alle riunioni del Panel (moduli per la valutazione dei Conflitti di Interesse, codice di riservatezza, altro).

Il coordinatore della Segreteria organizzativa è presentato in Tabella 6.

Tabella 6. Coordinatore Segreteria Organizzativa

Nome	Professione	Istituzione
Giulia Galati	Collaboratore tecnico	Servizio di Coordinamento e Supporto alla Ricerca, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Policy per la gestione del conflitto di interessi

La valutazione degli interessi dei membri dei gruppi di lavoro della Linea Guida sulla diagnosi e sul trattamento dei disturbi dello spettro autistico in bambini e adolescenti è finalizzata alla determinazione dei casi di conflitto di interesse per ciascun quesito PICO e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della Linea Guida.

Questa valutazione si basa sulla policy per la gestione del conflitto di interessi nello sviluppo delle Linee Guida dell'ISS descritta nel Manuale metodologico per la produzione di Linee Guida di pratica clinica. La valutazione tiene conto delle seguenti informazioni utili a determinare la misura in cui ci si potrebbe ragionevolmente attendere che l'interesse influenzi il giudizio dell'esperto:

- tipologia dell'interesse (*vedi* riquadro 1);
- rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della Linea Guida;
- periodo e durata;
- posizione dell'esperto nell'organizzazione e/o nell'attività in questione nel caso di interesse istituzionale.

RIQUADRO 1. Tipologie di interesse

Riguardo la tipologia di interesse, si distingue fra:

- **interessi economici:** le relazioni finanziarie con organizzazioni che investono direttamente in prodotti o servizi rilevanti per l'argomento trattato. Ci si riferisce a qualunque valore monetario riferito al pagamento diretto per servizi, partecipazioni azionarie, *stock options* o altre quote di partecipazione, proprietà sui diritti intellettuali (patenti, *copyright royalties*).

All'interno di questa tipologia, si distingue fra:

- **interesse economico personale**, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per sé;
- **interesse economico familiare**, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per i propri familiari;
- **interesse economico istituzionale**, cioè riferito a un pagamento o altro beneficio ricevuto non personalmente dal soggetto ma dal dipartimento o struttura in cui esso opera e/o ha responsabilità gestionali.

- **interessi economici indiretti** (d'ora in avanti interessi intellettuali): si riferiscono ad avanzamenti di carriera, prestigio sociale e convinzioni personali.

Sia gli interessi economici sia gli interessi intellettuali possono essere:

- **specifici:** direttamente associati all'argomento oggetto della Linea Guida;
- **non-specifici:** non direttamente associati all'argomento oggetto della Linea Guida.

Tutti i soggetti coinvolti nella produzione delle Linee Guida dell'ISS sono stati resi consapevoli dell'obbligo di dichiarare tutti gli interessi, finanziari e non, attinenti al potenziale ambito della Linea Guida. In conformità con quanto previsto dal Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica del Sistema Nazionale Linee Guida, tutti i membri del Panel della Linea Guida per la diagnosi e il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e adolescenti hanno compilato e firmato il modulo per la dichiarazione degli interessi.

Le dichiarazioni degli interessi dei membri sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di conflitto di interesse potenziale o rilevante relativamente ai quesiti. Tutti i partecipanti sono tentati ad aggiornare le loro dichiarazioni degli interessi durante l'intero periodo della costituzione della Linea Guida.

Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della Linea Guida e di valore finanziario, periodo e durata di ogni singolo interesse relativo al quesito in questione, a ogni interesse è stato assegnato uno dei tre livelli di potenziale conflitto, cui corrispondono delle misure da intraprendere per la loro gestione, come illustrato nella Tabella 7.

Tabella 7. Possibili misure da intraprendere per livello di conflitto di interesse

Livello di conflitto	Misura
1 Minimo/insignificante	a) Nessuna
2 Potenzialmente rilevante	a) piena partecipazione ai lavori, con disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della Linea Guida o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce b) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale)
3 Rilevante	b) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale) c) esclusione totale

Processo e metodologia seguita

Il processo e la metodologia seguita per lo sviluppo della presente Linea Guida sono stati pubblicati in una rivista internazionale peer-reviewed. Il manoscritto "Introduction and methods of the evidence-based guidelines for the diagnosis and management of autism spectrum disorder by the Italian National Institute of Health" è stato pubblicato sulla rivista *Health and Quality of Life Outcomes* nel 2020 (doi: 10.1186/s12955-020-01320-4) ed è accessibile all'indirizzo <https://hql.o.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-020-01320-4>.

Il processo di sviluppo delle raccomandazioni della Linea Guida sulla diagnosi e sul trattamento dei disturbi dello spettro autistico in bambini e adolescenti è stato conforme agli standard definiti dal Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), descritti nel Manuale metodologico per la produzione di Linee Guida dell'ISS ed è derivato dalla checklist GIN-McMaster per lo sviluppo di linee guida (<http://hegrade.mcmaster.ca/guidecheck.html>). Tale processo intende soddisfare le raccomandazioni per la produzione di linee guida affidabili della National Academy of

Medicine (U.S.), precedentemente nota come Institute of Medicine, della Organizzazione Mondiale della Sanità e del Guidelines International Network (G-I-N) (1-3).

Il gruppo di lavoro si è riunito per la prima volta in una riunione di due giorni tenutasi presso la sede dell'Istituto Superiore di Sanità. Nel corso della riunione si sono svolte le seguenti attività: il CTS ha delineato l'ambito della Linea Guida; gli sviluppatori delle linee guida hanno presentato le Linee Guida sull'ASD esistenti; il gruppo di lavoro ha discusso circa le risorse e tempo disponibili e ha concordato di produrre le raccomandazioni inerenti a 16 quesiti. Il team di controllo della qualità delle linee guida ha presentato la policy ISS sul conflitto di interesse e raccolto i moduli di dichiarazione di conflitto di interesse dai partecipanti. Il team di revisione delle prove ha introdotto la metodologia GRADE in due presentazioni. La prima presentazione è servita come introduzione ai costrutti di certezza nelle prove e di forza delle raccomandazioni secondo il metodo GRADE (4, 5). La seconda si è concentrata sulle tabelle delle prove GRADE, sui GRADE EtD framework e sull'importanza dei valori e delle preferenze delle persone nei processi decisionali (6-9). Abbiamo condiviso con i partecipanti dei meeting dei link a materiale didattico, incluso il Manuale ISS e le risorse online sul metodo GRADE per valutare la certezza delle prove e i framework EtD.

Gli sviluppatori delle linee guida hanno redatto un elenco di strategie diagnostiche e interventi che erano già stati trattati in linee guida esistenti in ambito di ASD. L'elenco è stato discusso durante l'incontro iniziale e i membri del Panel sono stati invitati a identificare elementi mancanti o ritenuti non applicabili al contesto italiano. Basandosi su quanto emerso durante la riunione, sottogruppi costituiti da sviluppatori delle linee guida e da membri del Panel con competenze specifiche ed esperti nella tematica, utilizzando il formato PICO (popolazione, intervento, comparatore ed esiti), hanno formulato un elenco di quesiti potenzialmente rilevanti. Per semplificare l'elenco iniziale, i quesiti sono stati organizzati in categorie (ad esempio quesiti relativi alla diagnosi o a interventi farmacologici o psicosociali) e, laddove appropriato, raggruppati insieme. Il raggruppamento è stato applicato quando si è ritenuto che gli interventi condividessero un funzionamento o effetti simili (es. farmaci appartenenti alla stessa classe) e per strumenti diagnostici simili. È stato presentato l'elenco dei quesiti potenzialmente rilevanti ai gruppi durante delle teleconferenze di due ore che sono state registrate.

Una volta finalizzato l'elenco dei quesiti potenzialmente rilevanti, è stato chiesto ai Panel di valutare la priorità dei quesiti su una scala da 1 a 9. Sono stati utilizzati dei questionari generati elettronicamente tramite GRADEpro e applicati i seguenti criteri: voto da 7 a 9, domanda ad alta priorità - dovrebbe essere affrontata nella Linea Guida; voto da 4 a 6, domanda prioritaria ma non di massima priorità - dovrebbe essere elencata come prioritaria nelle linee guida; voto da 1 a 3, non una domanda prioritaria - è accettabile non includerla né menzionarla nelle linee guida. Inoltre, i membri del Panel sono stati invitati a considerare un breve elenco di fattori che in genere influenzano se un quesito è rilevante nel contesto di una Linea Guida. Sono stati forniti materiali supplementari tra cui un glossario degli acronimi utilizzati per formulare i quesiti e gli articoli relativi alle cornici teoriche considerate per categorizzare i quesiti. A seguito dell'esercizio di valutazione, sono stati presentati i risultati (media, mediana, valore minimo e massimo) ai gruppi in teleconferenze di due ore utilizzando il punteggio di valutazione medio come criterio di partenza. I gruppi sono stati invitati a valutare criticamente l'elenco e a valutarne l'armonia. In particolare, è stato chiesto di verificare se tra i quesiti votati per essere inclusi, vi fossero alcuni incapaci di fornire delle risposte esaustive a meno di non valutarli insieme ad altri considerati

invece esclusi. Per favorire il processo, i quesiti sono stati utilizzati in unità sensibili costituite da un numero quanto più piccolo possibile di quesiti/raccomandazioni da poter essere considerati informativi. Le unità sensibili sono state usate per semplificare la produzione e la diffusione di raccomandazioni e assegnare sottogruppi di lavoro, noti anche come Unità Responsabili PICO, composte da esperti del contenuto e membri del gruppo di revisione sistematica (ERT).

Per determinare gli esiti ritenuti importanti dalle persone con ASD da considerarsi nel lavoro di sintesi delle prove, le Unità Responsabili PICO sono state incaricate di produrre delle descrizioni scritte degli esiti desiderabili e indesiderati di potenziale rilievo. Sono state create le definizioni scritte, note anche come “health outcome descriptors”⁷, per ridurre il rischio di introdurre errori legati al fatto che i membri del Panel potessero avere una diversa comprensione degli stessi esiti. Sono stati quindi inviati dei questionari tramite GRADEpro chiedendo di aggiungere, separatamente per ogni quesito, esiti di potenziale rilievo per le persone con ASD che non erano ancora inclusi nell’elenco prodotto dalle Unità Responsabili PICO.

Attraverso il processo di prioritizzazione degli esiti sono state ottenute le valutazioni circa l’importanza degli esiti su una scala da 1 a 9 utilizzando un modulo del software GRADEpro. Ai Panel è stato chiesto di valutare separatamente i risultati per ciascuna quesito utilizzando i seguenti criteri: un punteggio da 7 a 9, l’esito è critico per il processo decisionale; Da 4 a 6, l’esito è importante ma non critico per il processo decisionale; Da 1 a 3, l’esito è di scarsa importanza per il processo decisionale¹⁰. Analogamente alla fase di prioritizzazione dei quesiti, è stato fornito materiale orientativo sull’attività e sui concetti alla base. Sono stati discussi i risultati dell’esercizio di valutazione (media, valore minimo e massimo) in una riunione di persona utilizzando il punteggio medio come criterio di classificazione. Solo gli esiti (outcomes) che sono stati valutati essere “critici” o “importanti” sono stati presi in considerazione durante il processo di revisione sistematica della letteratura.

Una volta che l’elenco è stato prioritizzato, è stato raggiunto il consenso del Panel sull’elenco finale delle domande come descritto sopra. L’elenco dei quesiti prioritizzati dal Panel è stato quindi reso noto ai portatori di interesse che, nell’ambito del processo di consultazione pubblica sulla lista dei quesiti, hanno potuto fornire commenti, giudizi e suggerimenti di modifica contribuendo attivamente al processo di sviluppo delle Linee Guida.

La lista dei quesiti e degli interventi presentata nell’ambito del processo di consultazione pubblica è stata quindi sottoposta a revisione da parte del gruppo di lavoro della Linea Guida. Nell’ambito di questo processo, alcuni interventi non farmacologici (psicosociali) sono stati ridistribuiti tra i vari quesiti o eliminati. Tale riorganizzazione degli interventi è stata sottoposta a tutti i membri del Panel raccogliendo conferme o richieste di chiarimenti per giungere ad una approvazione finale. Alcune difficoltà di meta-analisi hanno reso necessaria un’ulteriore verifica delle attività a seguito della quale un quesito è stato modificato attraverso l’eliminazione di un intervento che era stato presentato come quesito isolato e non era stato prioritizzato dai membri del Panel. Per evitare deviazioni dal metodo, il Panel ha congiuntamente e formalmente approvato l’eliminazione del PICO relativo all’utilizzo di “interventi per comportamenti specifici”. Il Panel è stato poi chiamato ad esprimersi sul quesito da includere in sostituzione di quello eliminato scegliendo tra i primi 2 quesiti risultati esclusi (entrambi i quesiti hanno ricevuto uno stesso punteggio). I primi 2 quesiti tra quelli esclusi erano:

- “In bambini e adolescenti con ASD, bisognerebbe utilizzare *Cognitive Behavior Therapy* (CBT) vs. non utilizzare CBT?”
- “In bambini e adolescenti con ASD, bisognerebbe utilizzare l'intervento evolutivo focalizzato individuale vs. non utilizzare l'intervento evolutivo focalizzato individuale?”

I membri del Panel sono stati chiamati a discutere e ad esprimere la loro preferenza. Le attività sono state discusse attraverso videoconferenze dedicate e il processo è stato interamente monitorato dal QA team. Il Panel ha votato dando l'indicazione ad includere il quesito “In bambini e adolescenti con ASD, bisognerebbe utilizzare *Cognitive Behavior Therapy* (CBT) vs. non utilizzare CBT?”. Il coordinatore ha incaricato i membri esperti sulla tematica oggetto del quesito di produrre una lista di outcome specifici per questo quesito che è stata resa nota ai membri del Panel per raccogliere eventuali commenti o suggerimenti di modifiche. La versione finale degli outcome è stata approvata e trasmessa al gruppo di revisione sistematica.

Le versioni preliminari di ciascuna raccomandazione formulata dal Panel vengono sottoposte ad un processo di consultazione pubblica e alla valutazione di tre revisori esterni indipendenti. I revisori esterni indipendenti sono metodologi e/o esperti dell'argomento, designati dal CTS con il compito di revisionare il draft delle raccomandazioni e restituire le osservazioni al Panel per integrazioni (content assessment) e valutare la qualità del reporting (AGREE reporting checklist) e la correttezza della metodologia seguita (AGREE II).

La versione finale della raccomandazione viene approvata dal direttore del CNEC e diventa ufficialmente una Linea Guida del Sistema Nazionale Linee Guida, istituito dal Ministero della Salute con Decreto 30 giugno 2004, e riorganizzato in base alla Legge 24 del 2017 con il decreto del Ministro della Salute del 27 febbraio 2018. Il Sistema Nazionale Linee Guida pubblica le Linee Guida e gli aggiornamenti delle stesse, previa verifica della conformità della metodologia adottata a standard definiti e resi pubblici dallo stesso Istituto, nonché della rilevanza delle evidenze scientifiche dichiarate a supporto delle raccomandazioni. Le Linee Guida pubblicate dal Sistema Nazionale Linee Guida hanno superato il processo di valutazione previsto all'art. 5 comma 3 della legge n. 24/2017 e dall'art. 4 comma 2 del DM 27 febbraio 2018. Queste Linee Guida sono consultabili all'indirizzo <https://snlg.iss.it>.

Con l'obiettivo di consentire al gruppo di lavoro di acquisire esperienza nel processo di formulazione di una raccomandazione e di familiarizzare con le dinamiche tipiche dei Panel delle Linee Guida, nella fase iniziale del progetto è stata svolta una simulazione del processo decisionale utilizzando due quesiti identificati appositamente. L'ERT ha condotto le revisioni sistematiche e ha condiviso i seguenti materiali prima della discussione del Panel: profili di evidenza GRADE e un sommario delle prove di evidenza (8, 9) ove vengono sintetizzati gli effetti degli interventi, un framework EtD contenente dei riassunti delle prove disponibili per ciascun criterio considerato dal framework, l'elenco degli studi inclusi ed esclusi e i forest plot ove possibile. Il processo decisionale è stato simulato sia di persona che online. Nel primo, i membri del Panel si sono incontrati in una sala riunioni dotata di un tavolo a forma di U allestita con microfoni e un sistema di registrazione. Un proiettore è stato utilizzato dall'ERT per presentare la sintesi delle prove su un grande schermo e dai presidenti per facilitare la discussione e navigare attraverso i vari criteri del framework EtD. Contestualmente, la riunione in streaming online è stata trasmessa utilizzando il software Webex (Cisco Webex, <https://www.webex.com/>). Questo ha consentito la partecipazione dei membri del Panel che

non erano disponibili di persona e la visualizzazione dei contenuti da remoto. Per simulare l'approccio online, è stato utilizzato il modulo PanelVoice di GRADEpro (<https://gradepro.org/panel-voice/>). Attraverso questionari elettronici integrati nei framework EtD, PanelVoice consente agli sviluppatori di linee guida di facilitare elettronicamente il processo decisionale.

Tutte le riunioni del Panel vengono registrate. Per ogni riunione viene redatto un verbale che viene approvato e archiviato di volta in volta.

Coinvolgimento degli Stakeholder

Al fine di garantire il più ampio coinvolgimento e partecipazione di tutti i soggetti interessati alla Linea Guida, e in conformità con quanto previsto dal Manuale metodologico, l'ISS ha predisposto una piattaforma informatica (<https://piattaformasnlg.iss.it>) per la raccolta di commenti e opinioni da parte degli Stakeholder sui quesiti e sulle raccomandazioni formulati dal Panel.

Gli Stakeholder vengono consultati per esprimere i loro commenti sullo scope preliminare e sulla bozza della raccomandazione. La consultazione degli Stakeholder va a integrare il contributo dei membri laici che partecipano al Panel di esperti. A differenza di questi ultimi, che non sono rappresentativi di una categoria, ma portano la loro esperienza diretta della condizione oggetto della Linea Guida, come pazienti, caregiver o persone a contatto con la condizione, gli Stakeholder rappresentano gli interessi e i punti di vista specifici e comuni alla propria categoria/gruppo di appartenenza.

Per partecipare alle consultazioni, gli Stakeholder sono stati invitati a registrarsi sulla piattaforma web dell'SNLG (<https://piattaformasnlg.iss.it>). Sono state effettuate consultazioni pubbliche sulla lista preliminare dei quesiti inclusi nella Linea Guida e sulla formulazione preliminare delle raccomandazioni.

Consultazione pubblica sulla lista dei quesiti

La prima consultazione pubblica, iniziata il 10 dicembre 2018 e durata 4 settimane, ha avuto come oggetto la lista dei quesiti clinici sui quali verranno formulate le raccomandazioni per la pratica clinica. I commenti che sono stati raccolti elettronicamente utilizzando un questionario strutturato (<https://piattaformasnlg.iss.it>) durante un periodo di 4 settimane.

Dei 129 Stakeholder hanno richiesto di partecipare alla consultazione pubblica, in 115 hanno soddisfatto i requisiti e ottenuto l'accesso alla piattaforma SNLG. 14 Stakeholder non sono stati ammessi o perché non hanno completato la richiesta o per mancata dichiarazione del tipo di legame, diretto o indiretto, della propria organizzazione o associazione con l'industria. Per categorizzare i 115 Stakeholder che hanno avuto accesso alla piattaforma SNLG sono state usate le definizioni del Manuale metodologico per la produzione di Linee Guida dell'ISS: società scientifiche e associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie; associazioni di pazienti e familiari/caregiver e rappresentanti dei cittadini; istituzioni pubbliche nazionali e regionali (ASL, regioni, università pubbliche); ente privato (fondazioni, strutture sanitarie private,

università private, ecc); industria (case farmaceutiche, industria del tabacco, ecc); istituti di ricerca pubblici e privati.

I quesiti sono stati commentati da 43 Stakeholder. I commenti registrati sono stati preliminarmente valutati e discussi dai coordinatori e dai Developer per identificare le principali criticità riscontrate dagli Stakeholder. I coordinatori hanno successivamente chiesto ai membri del Panel di prendere visione dei commenti per valutare la necessità di apportare modifiche ai quesiti in consultazione.

In relazione ai commenti ricevuti dagli Stakeholder i quesiti sono stati modificati dal punto di vista metodologico e linguistico. In particolare si rende esplicito che:

- nei trial clinici, l'efficacia di un intervento sperimentale viene valutata attraverso il confronto con l'intervento che viene solitamente erogato alla popolazione in oggetto. Questo confronto viene spesso definito come "standard of care" o "terapia standard". Per aumentare la chiarezza espositiva, si è deciso che nelle tavole di evidenza verranno descritti gli interventi utilizzati come confronto negli studi inclusi nella sintesi delle prove;
- la tabella Evidence to Decision framework attraverso cui si opera la valutazione delle evidenze scientifiche, include i fattori da considerare per sviluppare una raccomandazione o prendere una decisione (domanda/problema; benefici e rischi; qualità delle prove; valori; risorse; costo-efficacia; equità; accettabilità; decisione). Essa assicura che il Panel abbia la possibilità di segnalare dei particolari sottogruppi della popolazione, per i quali sia necessario apportare delle modifiche specifiche alla raccomandazione principale. Il comitato tecnico scientifico ha condiviso con i membri del Panel i sottogruppi indicati dagli Stakeholder;
- gli esiti proposti dagli Stakeholder sono stati considerati dal Panel in fase in fase di prioritizzazione. Gli esiti che sono stati considerati nella revisione sistematica della letteratura sono quelli che il Panel ha definito essere critici o importanti seguendo la metodologia del Manuale ISS;
- il raggruppamento degli interventi non farmacologici (psicosociali) all'interno dei quesiti è stato perfezionato da un sottogruppo di lavoro del Panel composto da membri esperti sulla tematica. Le modifiche proposte dal sottogruppo di lavoro, che hanno riguardato anche la terminologia utilizzata, sono state sottoposte ai commenti e alla approvazione da parte del Panel.

Inoltre si chiarisce che:

- la descrizione della popolazione è stata formulata adottando il linguaggio del Il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali- DSM-5 (APA, 2013) in quanto al mese di aprile 2019, non era ancora disponibile una versione ufficiale in lingua italiana del manuale "International Classification of Diseases 11th Revision";
- con riferimento al quesito sulle comorbidità, i commenti degli Stakeholder sono stati utilizzati per la produzione di una strategia di ricerca quanto più esaustiva possibile.

Consultazione pubblica sulle versioni preliminari delle raccomandazioni

L'esito della consultazione pubblica sulla versione preliminare delle raccomandazioni è descritto nella sezione specifica di ciascuna raccomandazione.

Bibliografia

1. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etxeandia I, *et al.* Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *Canadian Medical Association Journal* 2014;186:E123-42.
2. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines; Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E (Ed.). *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academies Press (US); 2011.
3. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschlager G, Phillips S, van der Wees P. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Annals of Internal Medicine* 2012;156:525-31.
4. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, *et al.* GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013;66:726-35.
5. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64:401-6.
6. Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moberg J, *et al.* GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ (Clinical research ed)* 2016;353:i2016.
7. Baldeh T, Saz-Parkinson Z, Muti P, Santesso N, Morgano GP, Wiercioch W, Nieuwlaat R, Gräwingholt A, Broeders M, Duffy S, Hofvind S, Nystrom L, Ioannidou-Mouzaka L, Warman S, McGarrigle H, Knox S, Fitzpatrick P, Rossi PG, Quinn C, Borisch B, Lebeau A, de Wolf C, Langendam M, Piggott T, Giordano L, van Landsveld-Verhoeven C, Bernier J, Rabe P, Schünemann HJ. Development and use of health outcome descriptors: a guideline development case study. *Health and Quality of Life Outcomes* 2020;18(1):167. doi: 10.1186/s12955-020-01338-8. PMID: 32503619; PMCID: PMC7275587
8. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, *et al.* GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013;66:158-72. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.012. Epub May 18.
9. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, *et al.* GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013;66:173-83. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.08.001. Epub Oct 30.

Quanto contenuto in questo capitolo è stato oggetto di pubblicazione.
Per ulteriori approfondimenti consultare anche:

Introduction and methods of the evidence-based guidelines for the diagnosis and management of autism spectrum disorder by the Italian National Institute of Health

RACCOMANDAZIONI

Di seguito vengono presentati il processo e i metodi adottati per lo sviluppo delle raccomandazioni inerenti alla diagnosi e al trattamento in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico.

Le raccomandazioni formulate dal Panel verranno rese pubbliche ogni qualvolta verrà ultimato il processo di consultazione pubblica e revisione esterna di ogni quesito.

Come interpretare correttamente il significato delle raccomandazioni

Al fine di garantire una corretta interpretazione del significato delle raccomandazioni formulate dal Panel attraverso il metodo GRADE, si riportano di seguito alcune informazioni aggiuntive. Queste possono essere utili per facilitare la comprensione del significato di “raccomandazione forte” e di “raccomandazione condizionata” e delle implicazioni per i diversi destinatari/utilizzatori della raccomandazione.

Le raccomandazioni “forti” sono riservate a situazioni in cui è probabile che la maggioranza delle persone che ricevono l’intervento oggetto della raccomandazione ottenga un beneficio superiore agli effetti indesiderabili (o viceversa per raccomandazioni negative).

Le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative) ma vi è ancora rilevante incertezza. Una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali individui proporre il trattamento, considerando attentamente le peculiarità cliniche individuali e il contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori personali.

Di seguito sono descritte le diverse implicazioni di una raccomandazione forte (“il Panel raccomanda di...”) o condizionata (il Panel suggerisce di...) per i diversi destinatari/utilizzatori:

Raccomandazione forte

- Per le persone con ASD. Molte delle persone in questa situazione preferirebbero che venisse fatto quanto indicato nella raccomandazione e solo alcuni non lo vorrebbero.
- Per i clinici. La maggioranza delle persone dovrebbe seguire quanto indicato nella raccomandazione. È probabile che non siano necessari strumenti per il processo decisionale condiviso per aiutare i singoli individui a prendere decisioni coerenti con i propri valori e preferenze.
- Per policy maker. Nella maggior parte dei casi, la raccomandazione può essere adottata per le decisioni di politica sanitaria. L’aderenza a questa raccomandazione potrebbe essere usata come criterio di qualità o indicatore di performance.
- Per i ricercatori. La raccomandazione è supportata da evidenze robuste o altri giudizi attendibili, tali da rendere improbabile che ulteriori ricerche modifichino la raccomandazione. Talvolta, una raccomandazione forte si può basare su una qualità bassa o molto bassa delle prove. In questi casi, ulteriori ricerche potrebbero fornire informazioni importanti che potrebbero modificare la raccomandazione.

Raccomandazione condizionata

- Per le persone con ASD. La maggioranza delle persone vorrebbe che si seguisse quanto suggerito dalla raccomandazione ma molti altri non lo vorrebbero. Strumenti per il processo decisionale condiviso potrebbero essere utili per aiutare le persone a prendere decisioni coerenti con i rischi e con i propri valori e preferenze.
- Per i clinici. Poiché scelte differenti possono essere appropriate a seconda della singola persona, i clinici devono aiutare ciascun individuo a prendere la decisione che meglio riflette i rischi e suoi valori e preferenze. Gli strumenti per il processo decisionale condiviso potrebbero aiutare gli individui a prendere decisioni coerenti con i rischi e con i propri valori e preferenze.
- Per policy makers. La pianificazione sanitaria necessita di un ampio dibattito pubblico con il coinvolgimento degli Stakeholder. Una valutazione della performance relativamente a quanto suggerito dalla raccomandazione dovrebbe assicurare che il processo decisionale sia appropriato e debitamente documentato.
- Per i ricercatori. È probabile che la raccomandazione venga rafforzata (per futuri aggiornamenti o adattamenti) da ulteriore ricerca. Una valutazione delle condizioni e dei criteri (e dei relativi giudizi, prove e considerazioni aggiuntive) che hanno determinato la raccomandazione condizionata (piuttosto che forte) aiuterà a identificare possibili lacune nella ricerca.

Bibliografia

Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018;2(22):3198-225. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954

LISTA RACCOMANDAZIONI FORMULATE

1. D2 bloccanti

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico bisognerebbe utilizzare i D2 bloccanti *vs.* non utilizzare D2 bloccanti?

Raccomandazione

Il Panel ISS della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di usare i D2 bloccanti piuttosto che non usare i D2 bloccanti in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa nelle prove di efficacia).

2. Inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e/o inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI)

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico bisognerebbe utilizzare inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e/o inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI) *vs.* non utilizzare inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e/o inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI)?

Raccomandazione

Il Panel ISS della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di non usare inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e/o inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI) in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove di efficacia).

Nota: In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico e con altri disturbi associati/comorbidità per i quali gli SSRI e SNRI hanno specifiche raccomandazioni, gli SSRI e SNRI potrebbero essere utilizzati in accordo con Linee Guida specifiche di buona qualità.

3. Psicostimolanti e/o atomoxetina

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico bisognerebbe utilizzare psicostimolanti e/o atomoxetina *vs.* non utilizzare psicostimolanti e/o atomoxetina?

Raccomandazione

Il Panel ISS della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di non usare gli psicostimolanti e/o atomoxetina in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove di efficacia).

Nota: In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico e con co-occorrenza di ADHD per i quali gli psicostimolanti e/o atomoxetina hanno specifiche raccomandazioni, gli psicostimolanti e/o atomoxetina potrebbero essere utilizzati in accordo con linee guida specifiche per l'ADHD di buona qualità.

4. Stabilizzanti dell'umore

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico bisognerebbe utilizzare stabilizzanti dell'umore *vs.* non utilizzare stabilizzanti dell'umore?

Raccomandazione

Il Panel ISS della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di non usare gli stabilizzanti dell'umore in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove di efficacia).

Nota: In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico e con altri disturbi associati/comorbidità per i quali gli stabilizzanti dell'umore hanno specifiche raccomandazioni, gli stabilizzanti dell'umore potrebbero essere utilizzati in accordo con linee guida specifiche di buona qualità.

1. D2 BLOCCANTI

Qualsiasi intervento farmacologico per bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico deve essere considerato in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi non farmacologici.

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico bisognerebbe utilizzare i D2 bloccanti *vs.* non utilizzare D2 bloccanti?

Raccomandazione

Il Panel ISS della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di usare i D2 bloccanti piuttosto che non usare i D2 bloccanti in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove di efficacia).

Evidence to Decision (EtD)

I framework EtD aiutano i Panel di una Linea Guida a produrre raccomandazioni utilizzando le prove in modo strutturato e trasparente. Infatti, informano i Panel circa i vantaggi e gli svantaggi degli interventi o delle opzioni considerate e assicurano che il Panel prenda in considerazione tutti gli aspetti (noti anche come *criteri*) importanti per prendere decisioni. I framework EtD includono tre sezioni principali che vengono discusse in sequenza dal Panel e che conducono dalle prove allo sviluppo di raccomandazioni: domanda, valutazione e conclusioni. La sezione domanda contiene tutte le informazioni relative al quesito: popolazione, intervento(i), confronto (i), esiti principali, setting, prospettiva, background, conflitti di interesse. La sezione valutazione include tutti i criteri rispetto ai quali il Panel è chiamato ad esprimere un giudizio. Per ciascun criterio, all'interno della colonna "ricerca delle prove di evidenza" è riportata una sintesi delle migliori prove di evidenza individuate per quel criterio e una descrizione del processo che è stato seguito per la loro identificazione. In **Appendice 1a** (nel **Materiale supplementare** disponibile sul sito) è presente il framework EtD utilizzato per formulare la raccomandazione sul quesito in oggetto. Tale framework ha considerato i seguenti criteri: *priorità del problema*, *effetti desiderabili* (benefici), *effetti indesiderabili* (rischi), *qualità delle prove*, *valori e preferenze*, *bilancio degli effetti* (trade-off), *risorse necessarie*, *qualità delle prove relative alle risorse necessarie*, *costo-efficacia*, *equità*, *accettabilità*, *fattibilità*. La sezione conclusioni include la *raccomandazione* formulata dal Panel, specificandone la forza (forte o condizionata), la direzione (a favore o contro l'intervento) ed eventuali *giustificazioni* a supporto della raccomandazione. In questa sezione sono inoltre riportate le considerazioni di rilievo circa i *sottogruppi*, *l'implementazione*, *il monitoraggio e valutazione* e le *priorità di ricerca*. L'utilizzo del framework EtD garantisce che il Panel consideri durante il processo decisionale i benefici, i rischi, e il trade-off rischi/benefici che è associato all'utilizzo dell'intervento (criteri *effetti desiderabili* (benefici), *effetti indesiderabili* (rischi), *bilancio degli effetti* (trade-off)). Inoltre, il framework

assicura che vi sia un legame esplicito tra prove (evidenze) e raccomandazioni, ben documentato e prodotto in maniera sistematica e trasparente. Infatti, prima di formulare la raccomandazione, il Panel esamina la tabella riassunto dei giudizi presente all'interno dell'EtD. Questa tabella mostra tutti i giudizi che sono stati formulati dal Panel basandosi sulle prove disponibili e rappresenta la base su cui verrà formulata la raccomandazione. In linea con quanto descritto dal Manuale metodologico ISS, il consenso sulla raccomandazione finale viene inizialmente cercato tra i membri del Panel senza ricorrere a procedure di voto. Qualora non fosse possibile raggiungere un accordo, si ricorre ad una votazione in forma anonima basata sulla maggioranza semplice. I risultati di questa votazione andranno annotati nella sezione conclusioni del framework EtD facendo esplicita menzione al processo di voto che si è tenuto per stabilire la raccomandazione finale.

Profilo di evidenza

In **Appendice 1b** è presentato il “Profilo di Evidenza” (EP). Il profilo di evidenza è una tabella che riassume i risultati/stime di effetto degli studi per ciascun esito di interesse e la qualità dell'evidenza a essi associata. La tabella fornisce un riassunto sintetico delle informazioni chiave necessarie per prendere decisioni e, nel contesto di una Linea Guida, fornisce un riassunto delle informazioni chiave alla base di una raccomandazione.

Protocollo di revisione sistematica

Popolazione

Bambini e adolescenti con ASD che necessitano di differenti gradi di supporto (necessità di supporto, necessità di supporto significativo, necessità di supporto molto significativo) e presentano diversi livelli di abilità intellettive e linguistiche (presenza/assenza di disabilità intellettiva, presenza/assenza di compromissione linguistica). Sottogruppi: presenza o assenza di sintomi/ disturbi associati all'ASD (disturbi dirompenti del comportamento).

Intervento

D2 bloccanti.

Confronto

Placebo o nessun intervento.

Outcome (esiti)

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati ritenuti dal Panel della linee-guida di grande rilevanza per bambini e adolescenti con ASD. Sono stati identificati in accordo con i

metodi descritti nel Manuale ISS e sono il risultato di un processo di gruppo condotto utilizzando lo strumento di sviluppo di linee guida GRADEpro che include la generazione e la valutazione dei risultati su una scala a 9 punti. Gli esiti con un punteggio medio da 6,33 a 9 sono stati considerati critici, da 3,33 a 6,32 importanti, da 1 a 3,32 non importanti per il processo decisionale.

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati:

- sintomatologia *core* ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) (critico);
- iperattività, inattenzione, oppositività, disturbi dirompenti del comportamento (critico);
- autoaggressività (critico);
- sintomatologia *core* ASD (comunicazione sociale, interazione sociale) (critico);
- ansia (critico);
- funzionamento globale, miglioramento globale (critico);
- ossessioni, compulsioni (importante);
- eventi avversi gravi (critico);
- drop-out (importante);
- drop-out dovuti ad eventi (importante).

Tipi di studi inclusi

Sono stati inclusi studi randomizzati e controllati che hanno confrontato i D2 bloccanti con il placebo nel trattamento del disturbo dello spettro autistico. Sono stati inclusi il disegno parallelo e di ritiro. Sono stati esclusi gli studi quasi-randomizzati, come quelli che assegnano utilizzando giorni della settimana alternati, e gli studi open-label. Per le prove che avevano un disegno cross-over sono stati considerati solo i risultati del primo periodo di randomizzazione.

Ricerca bibliografica

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, PsycINFO, Web of Science, dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 31 Gennaio, senza limitazioni di inizio e di lingua.

Selezione degli studi ed estrazione dei dati

Due revisori hanno effettuato indipendentemente uno screening dei titoli e abstract di tutte le pubblicazioni ottenute dalla strategia di ricerca. Gli stessi revisori hanno valutato in modo indipendente il testo completo degli studi potenzialmente rilevanti per l'inclusione. Il disaccordo è stato risolto da una riunione di consenso o da un terzo revisore.

Due revisori hanno estratto i dati in modo indipendente. L'estrazione dei dati è stata condotta utilizzando un modulo di astrazione dei dati strutturati per garantire la coerenza della valutazione per ogni studio. Le informazioni estratte includevano caratteristiche dello studio (come autore

principale, anno di pubblicazione) caratteristiche del partecipante (fascia di età, diagnosi), dettagli dell'intervento (come intervalli di dosaggio, dosi medie di farmaci in studio), durata del follow-up e misure degli esiti di interesse.

Analisi statistica dei dati

I dati sono stati analizzati utilizzando il software RevMan 5.3. I risultati continui sono stati analizzati utilizzando la differenza media standardizzata (*Standardized Mean Difference*, SMD) con Intervalli di Confidenza al 95% (IC95%) poiché negli studi inclusi sono state utilizzate scale diverse. Nell'interpretazione dei valori SMD, abbiamo considerato SMD "piccolo" se <0,40, "moderato" da 0,40 a 0,70 e "grande" se > 0,7. Abbiamo analizzato i risultati dicotomici calcolando il Rischio Relativo (*Relative Risk*, RR) e l'incertezza nei risultati è stata espressa con un IC95%. L'eterogeneità tra gli studi è stata studiata dalla statistica I-quadro (I-quadro uguale o superiore al 50% è stato considerato indicativo di eterogeneità) e dall'ispezione visiva dei forest plots.

Rischio di distorsione e valutazione della qualità delle prove

Due revisori indipendenti hanno valutato il rischio di distorsione (*bias*) negli studi inclusi utilizzando lo strumento descritto nel Manuale Cochrane per revisioni sistematiche degli interventi. Sono stati valutati i seguenti domini:

- sequence generation;
- allocation concealment;
- blinding;
- incomplete outcome data;
- selective reporting;
- other *bias*.

È stata creata una tabella "Rischio di distorsione" per gli studi inclusi, che indica le prestazioni dello studio in ciascuno dei domini di cui sopra. Per ciascun dominio è stato assegnato un giudizio in termini di basso rischio di distorsione; alto rischio distorsione; rischio di distorsione poco chiaro.

I principali risultati della revisione sono stati presentati nelle tabelle "Summary of Findings" (SoF), come raccomandato dalla Cochrane Collaboration. Abbiamo prodotto le tabelle SoF per le stime basate sulla metodologia sviluppata dal gruppo di lavoro GRADE. Abbiamo valutato la fiducia nelle stime degli effetti considerando i limiti dello studio, l'applicabilità, l'inconsistenza, l'imprecisione e il rischio distorsioni legate alla pubblicazione. In accordo con l'approccio GRADE, sono stati assegnati quattro livelli di certezza nelle prove: alto, moderato, basso, molto basso.

Tre autori hanno applicato l'approccio GRADE alla valutazione della certezza delle prove per i risultati considerati critici o importanti dal Panel della Linea Guida.

Strategie di ricerca

1. Banca dati: CENTRAL

CENTRAL (via onlinelibrary.wiley.com)

1. MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
2. asperger*
3. (autis* or ASD or ASDs):ti,ab,kw
4. kanner*
5. ((pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*) OR PDD or PDDs):ti,ab,kw
6. #1 or #2 or #3 or #4 # or #5
7. MeSH descriptor: [Antipsychotic Agents] explode all trees
8. MeSH descriptor: [Butyrophenones] explode all trees
9. MeSH descriptor: [Phenothiazines] explode all trees
10. MeSH descriptor: [Thioxanthenes] explode all trees
11. (anti next psychotic*) or antipsychotic*:ti,ab,kw
12. Amisulprid*
13. Aripiprazol*
14. Asenapin*
15. Blonanserin
16. Chlorpromazin*
17. Chlorprothixen*
18. Clotiapin*
19. Clozapin*
20. Droperidol
21. Flupentixol
22. Fluphenazin*
23. Haloperidol
24. Iloperidon*
25. Levomepromazin*
26. Loxapin*
27. Lurasidon*
28. Melperon*
29. Mesoridazin*
30. Molindon*
31. Mosapramin*
32. Olanzapin*
33. Paliperidon*
34. Periciazin*
35. Perospiron*
36. Pimozid*
37. Prochlorperazin*
38. Promazin*
39. Quetiapin*
40. Remoxiprid*
41. Risperidon*

42. Sertindol*
43. Sulpirid*
44. Thioproperazin*
45. Thioridazin*
46. Thiothixen*
47. Tiaprid*
48. Trifluoperazin*
49. Ziprasidon*
50. Zotepin*
51. Zuclopenthixol
52. {or #7-#51}
53. #6 and #52
54. MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees
55. MeSH descriptor: [Adolescent Medicine] explode all trees
56. MeSH descriptor: [Child] explode all trees
57. MeSH descriptor: [Minors] explode all trees
58. MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees
59. MeSH descriptor: [Young Adult] explode all trees
60. (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage):ti,ab,kw
61. ((grade next school*) or (pre next school*) or (school next age*) or schoolchild*):ti,ab,kw
62. ((colleg* or highschool* or school* or universit*) near/2 (age* or student*)):ti,ab,kw
63. (young* next (adult* or men or mens or people* or person* or women*))
64. #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63
65. #53 AND #64

2. Banca dati: MEDLINE

MEDLINE (Ovid MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®) 1946 to January 22, 2019

1. exp Child Development Disorders, Pervasive/ (30570)
2. (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw. (49791)
3. pervasive developmental disorder\$.tw. (1916)
4. asperg\$.tw. (49919)
5. kanner\$.tw. (206)
6. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (102037)
7. exp child/ or adolescent/ or pediatrics/ (2865519)
8. (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw. (1715385)
9. (school adj2 age*).ti,ab. (23872)
10. 7 or 8 or 9 (3424117)

11. 6 and 10 (37489)
12. exp Antipsychotic Agents/ (116715)
13. exp BUTYROPHENONES/ (21950)
14. exp PHENOTHIAZINES/ (49950)
15. exp THIOXANTHENES/ (3077)
16. (anti psychotic* or antipsychotic*).mp. (66071)
17. amisulprid\$.mp. (1045)
18. aripiprazol*.mp. (3831)
19. asenapin*.mp. (376)
20. Blonanserin.mp. (123)
21. Chlorpromazin*.mp. (20910)
22. Chlorprothixen*.mp. (730)
23. Clotiapin*.mp. (54)
24. Clozapin*.mp. (12114)
25. Droperidol.mp. (2768)
26. Flupentixol.mp. (382)
27. Fluphenazin*.mp. (3167)
28. Haloperidol.mp. (21935)
29. Iloperidon*.mp. (199)
30. Levomepromazin*.mp. (516)
31. Loxapin*.mp. (490)
32. Lurasidon*.mp. (380)
33. Melperon*.mp. (155)
34. Mesoridazin*.mp. (221)
35. Molindon*.mp. (237)
36. Mosapramin*.mp. (25)
37. Olanzapin*.mp. (8715)
38. Paliperidon*.mp. (1239)
39. Periciazin*.mp. (40)
40. Perospiron*.mp. (148)
41. Pimozid*.mp. (2518)
42. Prochlorperazin*.mp. (1355)
43. Promazin*.mp. (1340)
44. Quetiapin*.mp. (4798)
45. Remoxiprid*.mp. (372)
46. Risperidon*.mp. (9586)
47. Sertindol*.mp. (476)
48. Sulpirid*.mp. (6113)
49. Thioproperazin*.mp. (197)
50. Thioridazin*.mp. (3168)
51. Thiothixen*.mp. (463)
52. Tiaprid*.mp. (485)
53. Trifluoperazin*.mp. (5113)
54. Ziprasidon*.mp. (1925)
55. Zotepin*.mp. (283)

56. Zuclopenthixol.mp. (275)
57. Mesoridazin*.mp. (221)
58. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 (164519)
59. 11 and 58 (871)
60. randomized controlled trial.pt. (475112)
61. controlled clinical trial.pt. (92886)
62. randomi#ed.ab. (517979)
63. placebo\$.ab. (195700)
64. drug therapy.fs. (2077957)
65. randomly.ab. (304340)
66. trial.ab. (452044)
67. groups.ab. (1874806)
68. 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 (4377722)
69. 59 and 68 (696)

3. Banca dati: Embase

Embase (via embase.com)

Database: Embase Classic + Embase, 1947 to 2018 October 26.

- 1 (autis* or ASD or ASDs).ti,ab. (63084)
- 2 PDD.ti,ab. (5105)
- 3 pervasive developmental disorder\$.tw. (2647)
- 4 kanner\$.tw. (302)
- 5 (asperg\$ not aspergill\$).tw. (3026)
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (69162)
- 7 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/ (3123697)
- 8 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw. (2117197)
- 9 (school adj2 age*).ti,ab. (29902)
- 10 7 or 8 or 9 (3713876)
- 11 6 and 10 (39978)
- 12 exp clinical trial/ (1361851)
- 13 exp crossover procedure/ (57969)
- 14 exp double blind procedure/ (157369)
- 15 exp controlled clinical trial/ (716067)
- 16 (placebo or assign* or allocat* or volunteer* or random* or factorial* or crossover).ti,ab. (1979385)
- 17 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj3 (blind\$ or mask\$)).tw. (222033)
- 18 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 (2769492)
- 19 exp neuroleptic agent/ (246917)
- 20 (anti psychotic* or antipsychotic*).mp. (64274)

- 21 amisulprid\$.mp. (5451)
- 22 aripiprazol*.mp. (14380)
- 23 asenapin*.mp. (1340)
- 24 Blonanserin.mp. (368)
- 25 Chlorpromazin*.mp. (39658)
- 26 Chlorprothixen*.mp. (2377)
- 27 Clotiapin*.mp. (771)
- 28 Clozapin*.mp. (32597)
- 29 Droperidol.mp. (9465)
- 30 Flupentixol.mp. (5427)
- 31 Fluphenazin*.mp. (10689)
- 32 Haloperidol.mp. (58146)
- 33 Iloperidon*.mp. (759)
- 34 Levomepromazin*.mp. (5304)
- 35 Loxapin*.mp. (2634)
- 36 Lurasidon*.mp. (1401)
- 37 Melperon*.mp. (899)
- 38 Mesoridazin*.mp. (1080)
- 39 Molindon*.mp. (1196)
- 40 Mosapramin*.mp. (31)
- 41 Olanzapin*.mp. (32815)
- 42 Paliperidon*.mp. (4169)
- 43 Periciazin*.mp. (943)
- 44 Perospiron*.mp. (465)
- 45 Pimozid*.mp. (7963)
- 46 Prochlorperazin*.mp. (6215)
- 47 Promazin*.mp. (2477)
- 48 Quetiapin*.mp. (22467)
- 49 Remoxiprid*.mp. (1026)
- 50 Risperidon*.mp. (35498)
- 51 Sertindol*.mp. (2102)
- 52 Sulpirid*.mp. (12279)
- 53 Thioproperazin*.mp. (539)
- 54 Thioridazin*.mp. (11673)
- 55 Thiothixen*.mp. (271)
- 56 Tiaprid*.mp. (1992)
- 57 Trifluoperazin*.mp. (10317)
- 58 Ziprasidon*.mp. (8774)
- 59 Zotepin*.mp. (1437)
- 60 Zuclopenthixol.mp. (2554)
- 61 Mesoridazin*.mp. (1080)
- 62 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33
or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or
48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 (259714)
- 63 11 and 18 and 62 (492)

4. Banca dati: Web of Science

WOS (via THOMSON REUTERS)

Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years

1. TI=(autis* or asperger* or “pervasive developmental “ or (pervasive NEAR/3 child))TS=(omega 3 or omega 6)
2. TS=(anti psychotic* OR antipsychotic* OR amisulprid* OR aripiprazol* OR asenapin* OR blonanserin OR chlorpromazin* OR chlorprothixen* OR clotiapin* OR clozapin* OR droperidol OR flupentixol OR fluphenazin* OR haloperidol OR iloperidon* OR levomepromazin* OR loxapin* OR lurasidon* OR melperon* OR mesoridazin* OR molindon* OR mosapramin* OR olanzapin* OR paliperidon* OR periciazin* OR perospiron* OR pimozid* OR prochlorperazin* OR promazin* OR quetiapin* OR remoxiprid* OR risperidon* OR sertindol* OR sulpirid* OR thioproperazin* OR thioridazin* OR thiothixen* OR tiaprid* OR trifluoperazin* OR ziprasidon* OR zotepin* OR zuclopenthixol)
3. TS=(child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen*or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage)
4. #3 AND #2 AND #1
5. TS=(random* or control* or trial* or groups* or effectiveness or evaluation or placebo*)
6. #5 AND #4

5. Banca dati: PsycINFO

PsycINFO (via EBSCO HOST) 1806 to present

- 1 (autis* or ASD or ASDs).ti,ab. (47234)
- 2 PDD.ti,ab. (1770)
- 3 pervasive developmental disorder\$.tw. (3000)
- 4 kanner\$.tw. (495)
- 5 (asperg\$ not aspergill\$).tw. (3824)
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (50243)
- 7 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/ (23148)
- 8 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen*or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw. (894990)
- 9 (school adj2 age*).ti,ab. (23276)
- 10 7 or 8 or 9 (897858)
- 11 6 and 10 (32266)
- 12 exp clinical trial/ (11213)
- 13 (placebo or assign* or allocat* or volunteer* or random* or factorial* or crossover).ti,ab. (322257)
- 14 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj3 (blind\$ or mask\$)).tw. (24923)
- 15 (anti psychotic* or antipsychotic*).mp. (28041)

- 16 amisulprid\$.mp. (760)
- 17 aripiprazol*.mp. (2586)
- 18 asenapin*.mp. (208)
- 19 Blonanserin.mp. (71)
- 20 Chlorpromazin*.mp. (3834)
- 21 Chlorprothixen*.mp. (80)
- 22 Clotiapin*.mp. (22)
- 23 Clozapin*.mp. (7632)
- 24 Droperidol.mp. (103)
- 25 Flupentixol.mp. (188)
- 26 Fluphenazin*.mp. (1054)
- 27 Haloperidol.mp. (8735)
- 28 Iloperidon*.mp. (99)
- 29 Levomepromazin*.mp. (143)
- 30 Loxapin*.mp. (233)
- 31 Lurasidon*.mp. (204)
- 32 Melperon*.mp. (61)
- 33 Mesoridazin*.mp. (80)
- 34 Molindon*.mp. (114)
- 35 Mosapramin*.mp. (10)
- 36 Olanzapin*.mp. (6129)
- 37 Paliperidon*.mp. (596)
- 38 Periciazin*.mp. (5)
- 39 Perospiron*.mp. (97)
- 40 Pimozid*.mp. (861)
- 41 Prochlorperazin*.mp. (125)
- 42 Promazin*.mp. (137)
- 43 Quetiapin*.mp. (3468)
- 44 Remoxiprid*.mp. (173)
- 45 Risperidon*.mp. (6884)
- 46 Sertindol*.mp. (291)
- 47 Sulpirid*.mp. (1338)
- 48 Thioproperazin*.mp. (46)
- 49 Thioridazin*.mp. (904)
- 50 Thiothixen*.mp. (226)
- 51 Tiaprid*.mp. (153)
- 52 Trifluoperazin*.mp. (440)
- 53 Ziprasidon*.mp. (1305)
- 54 Zotepin*.mp. (148)
- 55 Zuclopenthixol.mp. (209)
- 56 Mesoridazin*.mp. (80)
- 57 *patient participation/ (1506)
- 58 (choice or choices).ti. (24802)
- 59 value*.ti. (31245)
- 60 health state values.ti,ab. (72)

- 61 valuation*.ti. (906)
- 62 expectation*.ti,ab. (76254)
- 63 attitude*.ti,ab. (193196)
- 64 acceptab*.ti,ab. (36113)
- 65 point of view.ti,ab. (20002)
- 66 patient* participation.ti,ab. (940)
- 67 user* participation.ti,ab. (316)
- 68 user* perspective*.ti,ab. (614)
- 69 patient* perce*.ti,ab. (4268)
- 70 user* perce*.ti,ab. (1123)
- 71 user view*.ti,ab. (92)
- 72 patient* view*.ti,ab. (1158)
- 73 patient preference.mp. (567)
- 74 12 or 13 or 14 (329378)
- 75 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 (46958)
- 76 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 (372552)
- 77 11 and 74 and 75 (166)
- 78 11 and 74 and 76 (109).

We searched for ongoing clinical trials and unpublished trials via Internet searches on the following web-sites:

- ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov);
- World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (apps.who.int/trialsearch/).

Numbers of citations by each database

Databases, trial registers and other sources	Citations
Databases	
PubMed	696
Central	215
Web of Science	418
Embase	492
PsycINFO	166
Total (databases)	1987
Duplicate records removed	779
Total (databases) after duplicates removed	1208
Trial registers	
ClinicalTrials.gov	52
World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (apps.who.int/trialsearch/)	0
Total (trial registers)	52
Other sources	0
Total citations	1260

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni di interesse sono state esaminate dal CTS per evidenziare eventuali casi di conflitto potenziale o rilevante relativamente al quesito.

Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e della tipologia dell'interesse, della rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della Linea Guida e del valore finanziario, del periodo e della durata di ogni singolo interesse relativo al PICO in questione, è stato assegnato uno dei tre livelli di potenziale conflitto, cui corrispondono delle misure da intraprendere per la loro gestione.

La valutazione degli interessi relativamente al quesito ha determinato la sussistenza di conflitti di interesse per tre membri del Panel (Corrado Cappa, Massimo Molteni e Alessandro Zuddas per partecipazione a sperimentazioni cliniche farmacologiche) presenti alla discussione e la loro conseguente esclusione dalla partecipazione all'espressione dei giudizi sui criteri del framework EtD e alla formulazione e votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

Al fine di garantire il più ampio coinvolgimento e partecipazione di tutti i soggetti interessati alla Linea Guida, e in conformità con quanto previsto dal Manuale metodologico, PISS ha predisposto una piattaforma informatica per la raccolta di commenti e opinioni da parte degli Stakeholder sui quesiti e sulle raccomandazioni formulati dal Panel. La raccomandazione prodotta dal Panel è stata quindi sottoposta a consultazione pubblica con gli Stakeholder al fine di permettere a tutti i soggetti interessati alle Linee Guida sul disturbo dello spettro autistico nei bambini e adolescenti di commentare valutare e fornire i propri commenti.

La consultazione pubblica ha avuto la durata di 4 settimane, dal 17 aprile al 15 maggio 2019, ed è stata effettuata tramite un questionario inclusivo di 5 affermazioni. Gli Stakeholder sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 5 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in completo disaccordo", (2) "in disaccordo", (3) "incerto", (4) "d'accordo", (5) "completamente d'accordo".

Le affermazioni sono state le seguenti:

1. la raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare;
2. la raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare;
3. la valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove;
4. la valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove;
5. le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).

Dei 115 Stakeholder abilitati, 31 (27,2%) hanno acceduto alla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica; di questi, 11 Stakeholder (35,5%) hanno risposto ai due questionari predisposti per ognuna delle raccomandazioni. Degli 11 Stakeholder che hanno partecipato, 3 appartengono a società scientifiche e associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie (27,3%), 5 ad associazioni di pazienti e familiari/caregiver e rappresentanti dei cittadini (45,5%), 3 ad ente privato (fondazioni, strutture sanitarie private, università private, ecc) (27,3%).

Nella Tabella 8 sono descritti i risultati del processo di consultazione pubblica con gli Stakeholder.

Tabella 8. Consultazione pubblica con gli Stakeholder sulla raccomandazione relativa all'utilizzo di D2 bloccanti: sintesi dei giudizi espressi

Affermazione	Punteggio medio
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare	3,3
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare	3,2
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove	2,8
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove	2,9

Successivamente al processo di consultazione pubblica il Panel è intervenuto sull'Evidence to Decision Framework apportando modifiche nelle sezioni Giustificazione, Considerazioni per i Sottogruppi e Considerazioni per Implementazione. Nell'Evidence to Decision Framework il Panel ha chiarito che la raccomandazione dovrà essere implementata tenendo in considerazione anche gli altri interventi che verranno esaminati nell'ambito di questa Linea Guida e che potrebbero essere più appropriati per il bambino o adolescente con ASD.

Il Panel ha condiviso di rendere esplicito nel testo della Linea Guida che qualsiasi intervento farmacologico per bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico debba essere considerato in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi non farmacologici.

Revisione esterna indipendente

I revisori esterni indipendenti sono metodologi e/o esperti dell'argomento, designati dal CTS con il compito di:

- revisionare il draft delle raccomandazioni e restituire le osservazioni al Panel per integrazioni (content assessment);
- valutare la qualità del reporting (AGREE reporting checklist) e la correttezza della metodologia seguita (AGREE II).

Il processo di revisione esterna indipendente si è svolto in 2 fasi ed è stato realizzato attraverso la compilazione di una modulistica predisposta dal CNEC ovvero il “Modulo AGREEEII&RepCheck”. Questo documento consente al revisore esterno indipendente di esprimere un giudizio sulla qualità del reporting, sulla correttezza della metodologia seguita e sul draft delle raccomandazioni.

Nella prima fase del processo, i Developer hanno prodotto la documentazione necessaria al revisore esterno indipendente al fine di esprimere un giudizio di accordo o disaccordo per ciascun item specifico del modulo “Modulo AGREEEII&RepCheck”. Di seguito l'elenco dei documenti che il revisore ha potuto consultare durante il processo di revisione della raccomandazione:

- documento principale riassuntivo dei partecipanti al processo e dei metodi utilizzati per lo sviluppo delle raccomandazioni;
- allegato 1: Composizione dei Gruppi di lavoro;
- allegato 2: Documento sottoposto alla prima consultazione pubblica sulla Linea Guida: “Diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti”;
- allegato 3: Report della prima consultazione pubblica “Consultazione pubblica sui quesiti su cui verranno formulate le raccomandazioni e lista finale dei quesiti”;
- allegato 4: Report della consultazione pubblica sulla raccomandazione;
- allegato 5: Protocollo revisione sistematica;
- allegato 6: Profilo di Evidenza;
- allegato 7: Evidence to Decision Framework;
- allegato 8: Modulo conflitto di interesse;
- allegato 9: Gestione del conflitto di interesse;
- allegato 10: Metodi utilizzati per lo sviluppo della Linea Guida evidence-based per la diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico prodotta dall'Istituto Superiore di Sanità.

I revisori hanno restituito le loro osservazioni adottando la modulistica predisposta.

Successivamente al processo di revisione esterna il Panel è intervenuto sull'Evidence to Decision Framework apportando modifiche nelle sezioni Giustificazione, Considerazioni per i Sottogruppi e Considerazioni per Implementazione. Nell'Evidence to Decision Framework il Panel ha chiarito che la raccomandazione dovrà essere implementata tenendo in considerazione anche gli altri interventi che verranno esaminati nell'ambito di questa Linea Guida e che potrebbero essere più appropriati per il bambino o adolescente con ASD.

Il Panel ha condiviso di rendere esplicito nel testo della Linea Guida che qualsiasi intervento farmacologico per bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico debba essere considerato in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi non farmacologici.

I materiali aggiornati sono stati trasmessi ai tre revisori esterni insieme ad un documento che illustrava il processo e le modifiche apportate ai documenti come esito del processo di revisione. I revisori sono stati chiamati a rivalutare i materiali compilando nuovamente la modulistica dedicata.

Come conseguenza del secondo processo di revisione, il coordinatore ha approvato una ulteriore modifica nelle considerazioni per l'implementazione dell'EtD.

I materiali della raccomandazione sono stati sottoposti ad editing e i contenuti dell'analisi economica sono stati perfezionati e riuniti in un documento specifico (**Appendice 1c**). I documenti approvati dai coordinatori e dalla direzione del Sistema Nazionale Linee Guida sono stati circolati con tutti i membri del Panel prima della pubblicazione.

Per ulteriori approfondimenti consultare anche **Materiale supplementare** sul sito SLNG dell'ISS:

Appendice 1a. D2 bloccanti: Evidence to Decision Framework

Appendice 1b. D2 bloccanti: Profilo di evidenza

Appendice 1c. D2 bloccanti: Report di analisi economica

2. INIBITORI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA (SSRI) E/O INIBITORI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA E DELLA NORADRENALINA (SNRI)

Qualsiasi intervento farmacologico per bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico deve essere inserito in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi non farmacologici.

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico bisognerebbe utilizzare inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e/o inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI) *vs.* non utilizzare inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e/o inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI)?

Raccomandazione

Il Panel ISS della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di non usare inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e/o inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI) in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove di efficacia).

Nota: In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico e con altri disturbi associati/comorbidità per i quali gli SSRI e SNRI hanno specifiche raccomandazioni, gli SSRI e SNRI potrebbero essere utilizzati in accordo con linee guida specifiche di buona qualità.

Evidence to Decision (EtD)

I framework EtD aiutano i Panel di una Linea Guida a produrre raccomandazioni utilizzando le prove in modo strutturato e trasparente. Infatti, informano i Panel circa i vantaggi e gli svantaggi degli interventi o delle opzioni considerate e assicurano che il Panel prenda in considerazione tutti gli aspetti (noti anche come *criteri*) importanti per prendere decisioni. I framework EtD includono tre sezioni principali che vengono discusse in sequenza dal Panel e che conducono dalle prove allo sviluppo di raccomandazioni: domanda, valutazione e conclusioni. La sezione domanda contiene tutte le informazioni relative al quesito: popolazione, intervento(i), confronto(i), esiti principali, setting, prospettiva, background, conflitti di interesse. La sezione valutazione include tutti i criteri rispetto ai quali il Panel è chiamato ad esprimere un giudizio. Per ciascun criterio, all'interno della colonna "ricerca delle prove di evidenza" è riportata una sintesi delle migliori prove di evidenza individuate per quel criterio e una descrizione del processo che è stato seguito per la loro identificazione. In **Appendice 2a** (nel **Materiale supplementare** disponibile sul sito) è presente il framework EtD utilizzato per formulare la raccomandazione

sul quesito in oggetto. Tale framework ha considerato i seguenti criteri: *priorità del problema*, *effetti desiderabili* (benefici), *effetti indesiderabili* (rischi), *qualità delle prove*, *valori e preferenze*, *bilancio degli effetti* (trade-off), *risorse necessarie*, *qualità delle prove relative alle risorse necessarie*, *costo-efficacia*, *equità*, *accettabilità*, *fattibilità*. La sezione conclusioni include la *raccomandazione* formulata dal Panel, specificandone la forza (forte o condizionata), la direzione (a favore o contro l'intervento) ed eventuali *giustificazioni* a supporto della raccomandazione. In questa sezione sono inoltre riportate le considerazioni di rilievo circa i *sottogruppi*, *l'implementazione*, *il monitoraggio e valutazione* e le *priorità di ricerca*. L'utilizzo del framework EtD garantisce che il Panel consideri durante il processo decisionale i benefici, i rischi, e il trade-off rischi/benefici che è associato all'utilizzo dell'intervento (criteri *effetti desiderabili* (benefici), *effetti indesiderabili* (rischi), *bilancio degli effetti* (trade-off)). Inoltre, il framework assicura che vi sia un legame esplicito tra prove (evidenze) e raccomandazioni, ben documentato e prodotto in maniera sistematica e trasparente. Infatti, prima di formulare la raccomandazione, il Panel esamina la tabella riassunto dei giudizi presente all'interno dell'EtD. Questa tabella mostra tutti i giudizi che sono stati formulati dal Panel basandosi sulle prove disponibili e rappresenta la base su cui verrà formulata la raccomandazione. In linea con quanto descritto dal Manuale metodologico ISS, il consenso sulla raccomandazione finale viene inizialmente cercato tra i membri del Panel senza ricorrere a procedure di voto. Qualora non fosse possibile raggiungere un accordo, si ricorre ad una votazione in forma anonima basata sulla maggioranza semplice. I risultati di questa votazione andranno annotati nella sezione conclusioni del framework EtD facendo esplicita menzione al processo di voto che si è tenuto per stabilire la raccomandazione finale.

Profilo di evidenza

In **Appendice 2b** è presentato il “Profilo di Evidenza” (EP). Il profilo di evidenza è una tabella che riassume i risultati/stime di effetto degli studi per ciascun esito di interesse e la qualità dell'evidenza a essi associata. La tabella fornisce un riassunto sintetico delle informazioni chiave necessarie per prendere decisioni e, nel contesto di una Linea Guida, fornisce un riassunto delle informazioni chiave alla base di una raccomandazione.

Protocollo di revisione sistematica

Popolazione

Bambini e adolescenti con ASD che necessitano di differenti gradi di supporto (necessità di supporto, necessità di supporto significativo, necessità di supporto molto significativo) e presentano diversi livelli di abilità intellettive e linguistiche (presenza/assenza di disabilità intellettiva, presenza/assenza di compromissione linguistica). Sottogruppi: presenza o assenza di sintomi/disturbi associati all'ASD (disturbi dell'umore/depressione, ansia, comportamenti ripetitivi).

Intervento

Inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) o inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI).

Confronto

Placebo o nessun intervento.

Outcome (esiti)

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati ritenuti dal Panel della linee-guida di grande rilevanza per bambini e adolescenti con ASD. Sono stati identificati in accordo con i metodi descritti nel Manuale ISS e sono il risultato di un processo di gruppo condotto utilizzando lo strumento di sviluppo di linee guida GRADEpro che include la generazione e la valutazione dei risultati su una scala a 9 punti. Gli esiti con un punteggio medio da 6,33 a 9 sono stati considerati critici, da 3,33 a 6,32 importanti, da 1 a 3,32 non importanti per il processo decisionale.

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati:

- sintomi *core* (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) (critico);
- sintomi *core* (comunicazione sociale, interazione sociale) (critico);
- funzionamento globale (critico);
- iperattività (critico);
- capacità di linguaggio inappropriata (critico);
- ansia (critico);
- irritabilità (critico);
- eventi avversi (critico);
- eventi avversi gravi (critico).

Tipi di studi inclusi

Sono stati inclusi studi randomizzati e controllati che hanno confrontato gli SSRI e/o SNRI bloccanti con il placebo nel trattamento del disturbo dello spettro autistico. Sono stati inclusi il disegno parallelo e di ritiro. Sono stati esclusi gli studi quasi-randomizzati, come quelli che assegnano utilizzando giorni della settimana alternati, e gli studi open-label. Per le prove che avevano un disegno cross-over sono stati considerati solo i risultati del primo periodo di randomizzazione.

Ricerca bibliografica

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, PsycINFO, Web of Science, dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 30 ottobre 2018, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le

strategie di ricerca, gli Atti dei Congressi e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) e il registro ISRCTN.

Selezione degli studi ed estrazione dei dati

Due revisori hanno effettuato indipendentemente uno screening dei titoli e abstract di tutte le pubblicazioni ottenute dalla strategia di ricerca. Gli stessi revisori hanno valutato in modo indipendente il testo completo degli studi potenzialmente rilevanti per l'inclusione. Il disaccordo è stato risolto da una riunione di consenso o da un terzo revisore.

Due revisori hanno estratto i dati in modo indipendente. L' estrazione dei dati è stata condotta utilizzando un modulo di astrazione dei dati strutturati per garantire la coerenza della valutazione per ogni studio. Le informazioni estratte includevano caratteristiche dello studio (come autore principale, anno di pubblicazione) caratteristiche del partecipante (fascia di età, diagnosi), dettagli dell'intervento (come intervalli di dosaggio, dosi medie di farmaci in studio), durata del follow-up e misure degli esiti di interesse.

Analisi statistica dei dati

I dati sono stati analizzati utilizzando il software RevMan 5.3. I risultati continui sono stati analizzati utilizzando la differenza media standardizzata (*Standardized Mean Difference*, SMD) con Intervalli di Confidenza al 95% (IC95%) poiché negli studi inclusi sono state utilizzate scale diverse. Nell'interpretazione dei valori SMD, abbiamo considerato SMD "piccolo" se $<0,40$, "moderato" da 0,40 a 0,70 e "grande" se $> 0,7$. Abbiamo analizzato i risultati dicotomici calcolando il Rischio Relativo (*Relative Risk*, RR) e l'incertezza nei risultati è stata espressa con un IC95%. L'eterogeneità tra gli studi è stata studiata dalla statistica I-quadro (I-quadro uguale o superiore al 50% è stato considerato indicativo di eterogeneità) e dall'ispezione visiva dei forest plots.

Rischio di distorsione e valutazione della qualità delle prove

Due revisori indipendenti hanno valutato il rischio di distorsione (*bias*) negli studi inclusi utilizzando lo strumento descritto nel Manuale Cochrane per revisioni sistematiche degli interventi. Sono stati valutati i seguenti domini:

- sequence generation;
- allocation concealment;
- blinding;
- incomplete outcome data;
- selective reporting;
- other *bias*.

È stata creata una tabella "Rischio di distorsione" per gli studi inclusi, che indica le prestazioni dello studio in ciascuno dei domini di cui sopra. Per ciascun dominio è stato assegnato un giudizio in termini di basso rischio di distorsione; alto rischio distorsione; rischio di distorsione poco chiaro.

I principali risultati della revisione sono stati presentati nelle tabelle “Summary of Findings” (SoF), come raccomandato dalla Cochrane Collaboration. Abbiamo prodotto le tabelle SoF per le stime basate sulla metodologia sviluppata dal gruppo di lavoro Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Abbiamo valutato la fiducia nelle stime degli effetti considerando i limiti dello studio, l’applicabilità, l’inconsistenza, l’imprecisione e il rischio distorsioni legate alla pubblicazione. In accordo con l’approccio GRADE, sono stati assegnati quattro livelli di certezza nelle prove: alto, moderato, basso, molto basso.

Tre autori hanno applicato l’approccio GRADE alla valutazione della certezza delle prove per i risultati considerati critici o importanti dal Panel della Linea Guida.

Strategie di ricerca

1. Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 04, 2019>

- 1 exp Child Development Disorders, Pervasive/
- 2 (autis* or ASD or ASDs).tw.
- 3 PDD.tw.
- 4 pervasive developmental disorder\$.tw.
- 5 kanner\$.tw
- 6 asperg\$.tw.
- 7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
- 8 exp Serotonin Uptake Inhibitors/
- 9 (SSRI* or SNRI*).mp.
- 10 selective serotonin reuptake inhibitor\$.tw.
- 11 5HT.tw.
- 12 5 hydroxytryptamine.ti,ab.
- 13 (citalopram or escitalopram or fluoxetine* or fluvoxamin* or paroxetin* or sertralin* or desvenlafaxin* or duloxetine* or milnacipran or venlafaxin*).tw. (28610)
- 14 (bupropion* or mirtazapin* or vortioxetin*).tw.
- 15 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
- 16 7 and 15
- 17 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
- 18 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw. (1709561)
- 19 (school adj2 age*).ti,ab
- 20 17 or 18 or 19
- 21 16 and 20

2. Banca dati: The Cochrane Library (issue 1 2019)

1. MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
2. asperger*
3. (autis* or ASD or ASDs):ti,ab,kw
4. kanner*

5. ((pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*) OR PDD or PDDs):ti,ab,kw
6. rett*:ti,ab,kw
7. MeSH descriptor: [Communication Disorders] this term only
8. #1 or #2 or #3 or #4 # or #5 or #6 or #7
9. (SSRI* or SNRI*):ti,ab,kw
10. (serotonin* and (reuptake or re-uptake) and inhibitor*)
11. (5-hydroxytryptamine):ti,ab,kw
12. (5HT):ti,ab,kw
13. (citalopram or escitalopram or fluoxetine* or fluvoxamin* or paroxetine* or sertraline* or desvenlafaxin* or duloxetine* or milnacipran or venlafaxin*)
14. bupropion* or mirtazapin* or vortioxetin*
15. #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14
16. #8 and #15

3. Banca dati: Embase <1974 to 2019 January 07>

- 1 (autis* or ASD or ASDs).ti,ab.
- 2 PDD.ti,ab.
- 3 pervasive developmental disorder\$.tw.
- 4 kanner\$.tw.
- 5 (asperg\$ not aspergill\$).tw
- 6 autism/ or asperger syndrome/ or infantile autism/
- 7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
- 8 exp Serotonin Uptake Inhibitors/
- 9 (SSRI* or SNRI*).mp.
- 10 selective serotonin reuptake inhibitor\$.tw.
- 11 5HT.tw.
- 12 5 hydroxytryptamine.ti,ab.
- 13 (citalopram or escitalopram or fluoxetine* or fluvoxamin* or paroxetine* or sertraline* or desvenlafaxin* or duloxetine* or milnacipran or venlafaxin*).tw. (40789)
- 14 (bupropion* or mirtazapin* or vortioxetin*).tw.
- 15 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
- 16 7 and 15
- 17 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
- 18 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw. (2109278)
- 19 (school adj2 age*).ti,ab.
- 20 17 or 18 or 19
- 21 16 and 20

4. Banca dati: PsycINFO <1806 to December Week 5 2018>

- 1 pervasive developmental disorders.mp. or exp Autism Spectrum Disorders/
- 2 pervasive development\$ disorder\$.tw.
- 3 (pervasive adj3 child\$).tw.
- 4 asperger\$.tw.

- 5 (autis\$ or ASD or ASDs).tw.
- 6 (PDD or PDDs).tw.
- 7 Kanner\$.tw.
- 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
- 9 Serotonin Reuptake Inhibitors/
selective serotonin reuptake inhibitor\$.tw.
- 11 (SSRI* or SNRI*).mp.
- 12 5 hydroxytryptamine.tw.
- 13 5HT.tw.
- 14 (citalopram or escitalopram or fluoxetine* or fluvoxamin* or paroxetine* or sertraline* or desvenlafaxin* or duloxetine* or milnacipran or venlafaxin*).tw. (16684)
- 15 (bupropion* or mirtazapin* or vortioxetin*).tw.
- 16 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15
- 17 8 and 16
- 18 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw.
- 19 Child.mp
- 20 adolescent.mp.
- 21 (school adj2 age*).ti,ab.
- 22 18 or 19 or 20 or 21
- 23 17 and 22

5. Banca dati: Cinhal <January 07 2019>

- S35 S32 OR S34
- S34 S17 AND S33
- S33 “costs and cost analysis” OR costs OR “cost effective”
- S32 S17 AND S31
- S31 S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30
- S30 allocat* random*
- S29 (MH “Quantitative Studies”)
- S28 (MH “Placebos”)
- S27 placebo*
- S26 random* allocat*
- S25 (MH “Random Assignment”)
- S24 (Randomi?ed control* trial*)
- S23 (singl* mask*)
- S22 (doubl* mask*)
- S21 (tripl* mask*)
- S20 (tripl* blind*)
- S19 (doubl* blind*)
- S18 (singl* blind*)
- S17 S15 AND S16

- S16 TX (minors or boy or boys or boyhood or girl* or infant* or kid or kids or child or childs or children* or childhood* or childcare* or schoolchild* or adolescen* or juvenil* or youth* or young* or teen* or preteen* or underage* or under age* or student*)
- S15 S8 AND S14
- S14 S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13
- S13 TX (bupropion* or mirtazapin* or vortioxetin*)
- S12 TX (citalopram or escitalopram or fluoxetin* or fluvoxamin* or paroxetin* or sertralin* or desvenlafaxin* or duloxetin* or milnacipran or venlafaxin*)
- S11 (TI (SSRI* or SNRI*)) OR (AB (SSRI* or SNRI*))
- S10 TX selective serotonin reuptake inhibitor*
- S9 MH “Serotonin Uptake Inhibitors”)
- S8 S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7
- S7 TI asperg* OR AB asperg*
- S6 TI kanner* OR AB kanner*
- S5 TX “pervasive developmental disorder” OR TX “pervasive developmental disorders”
- S4 TI(PDD)
- S3 TI(ASD or ASDs)
- S2 TX autism*
- S1 (MH “Child Development Disorders, Pervasive+”)

6. Banca dati: clinicaltrials.gov/ ICTRP (January 07 2019)

SSRI OR SNRI OR serotonin OR citalopram OR escitalopram OR fluoxetine OR fluvoxamine OR paroxetine OR sertraline OR desvenlafaxine OR duloxetine OR milnacipran OR venlafaxine OR bupropion OR mirtazapine OR vortioxetine | Interventional Studies | autism OR autistic OR ASD

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni degli interessi sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di conflitto di interesse potenziale o rilevante relativamente al quesito.

Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della Linea Guida e di valore finanziario, periodo e durata di ogni singolo interesse relativo al PICO in questione, a ogni interesse è stato assegnato uno dei tre livelli di potenziale conflitto, cui corrispondono delle misure da intraprendere per la loro gestione.

La valutazione degli interessi relativamente al quesito ha determinato la sussistenza di conflitti di per tre membri del Panel (Corrado Cappa, Massimo Molteni e Alessandro Zuddas per partecipazione a sperimentazioni cliniche farmacologiche) presenti alla discussione e la loro conseguente esclusione dalla partecipazione all'espressione dei giudizi sui criteri del framework EtD e alla formulazione e votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

Al fine di garantire il più ampio coinvolgimento e partecipazione di tutti i soggetti interessati alla Linea Guida, e in conformità con quanto previsto dal Manuale metodologico, l'ISS ha predisposto una piattaforma informatica per la raccolta di commenti e opinioni da parte degli Stakeholder sui quesiti e sulle raccomandazioni formulati dal Panel. La raccomandazione prodotta dal Panel è stata quindi sottoposta a consultazione pubblica con gli Stakeholder al fine di permettere a tutti i soggetti interessati alle Linee Guida sul disturbo dello spettro autistico nei bambini e adolescenti di commentare valutare e fornire i propri commenti.

La consultazione pubblica ha avuto la durata di 4 settimane, dal 17 aprile al 15 maggio 2019, ed è stata effettuata tramite un questionario inclusivo di 5 affermazioni. Gli Stakeholder sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 5 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in completo disaccordo", (2) "in disaccordo", (3) "incerto", (4) "d'accordo", (5) "completamente d'accordo".

Le affermazioni sono state le seguenti:

- 1 la raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare;
- 2 la raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare;
- 3 la valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove;
- 4 la valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove;
- 5 le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).

Dei 115 Stakeholder abilitati, 31 (27,2%) hanno acceduto alla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica; di questi, 11 Stakeholder (35,5%) hanno risposto ai due questionari predisposti per ognuna delle raccomandazioni. Degli 11 Stakeholder che hanno partecipato, 3 appartengono a società scientifiche e associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie (27,3%), 5 ad associazioni di pazienti e familiari/caregiver e rappresentanti dei cittadini (45,5%), 3 ad ente privato (fondazioni, strutture sanitarie private, università private, ecc) (27,3%).

Nella Tabella 9 sono descritti i risultati del processo di consultazione pubblica con gli Stakeholder.

Tabella 9. Consultazione pubblica con gli Stakeholder sulla raccomandazione relativa all'utilizzo di inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina: sintesi dei giudizi espressi

Affermazione	Punteggio medio
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare	4,5
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare	3,7
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove	3,7
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove	3,5
Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione	3,8

Successivamente al processo di consultazione pubblica il Panel è intervenuto sull'Evidence to Decision Framework apportando modifiche nella sezione Considerazioni per i Sottogruppi.

Il Panel ha condiviso di rendere esplicito nel testo che qualsiasi intervento farmacologico per bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico debba essere considerato in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi non farmacologici.

Revisione esterna indipendente

I revisori esterni indipendenti sono metodologi e/o esperti dell'argomento, designati dal CTS con il compito di:

- revisionare il draft delle raccomandazioni e restituire le osservazioni al Panel per integrazioni (content assessment);
- valutare la qualità del reporting (AGREE reporting checklist) e la correttezza della metodologia seguita (AGREE II).

Il processo di revisione esterna indipendente si è svolto in 2 fasi ed è stato realizzato attraverso la compilazione di una modulistica predisposta dal CNEC ovvero il "Modulo AGREEII&RepCheck". Questo documento consente al revisore esterno indipendente di esprimere un giudizio sulla qualità del reporting, sulla correttezza della metodologia seguita e sul draft delle raccomandazioni.

I Developer hanno prodotto la documentazione necessaria al revisore esterno indipendente al fine di esprimere un giudizio di accordo o disaccordo per ciascun item specifico del modulo "Modulo AGREEII&RepCheck". Di seguito l'elenco dei documenti che il revisore ha potuto consultare durante il processo di revisione della raccomandazione:

- documento principale riassuntivo dei partecipanti al processo e dei metodi utilizzati per lo sviluppo delle raccomandazioni;
- allegato 1: Composizione dei Gruppi di lavoro;

- allegato 2: Documento sottoposto alla prima consultazione pubblica sulla Linea Guida: “Diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti”;
- allegato 3: Report della prima consultazione pubblica “Consultazione pubblica sui quesiti su cui verranno formulate le raccomandazioni e lista finale dei quesiti”;
- allegato 4: Report della consultazione pubblica sulla raccomandazione;
- allegato 5: Protocollo revisione sistematica;
- allegato 6: Profilo di Evidenza;
- allegato 7: Evidence to Decision Framework;
- allegato 8: Modulo conflitto di interesse;
- allegato 9: Gestione del conflitto di interesse;
- allegato 10: Metodi utilizzati per lo sviluppo della Linea Guida evidence-based per la diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico prodotta dall’Istituto Superiore di Sanità.

I revisori hanno restituito le loro osservazioni adottando la modulistica predisposta.

Successivamente al processo di revisione esterna indipendente il Panel è intervenuto sull’Evidence to Decision Framework apportando modifiche nella sezione Considerazioni per i Sottogruppi.

Il Panel ha condiviso di rendere esplicito nel testo che qualsiasi intervento farmacologico per bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico debba essere considerato in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi non farmacologici.

I materiali sono stati aggiornati e trasmessi ai revisori esterni insieme ad un documento che illustrava il processo e le modifiche apportate ai documenti come esito del processo di revisione.

I materiali della raccomandazione sono stati sottoposti ad editing e i contenuti dell’analisi economica sono stati perfezionati e riuniti in un documento specifico (**Appendice 2c**). I documenti approvati dai coordinatori e dalla direzione del Sistema Nazionale Linee Guida sono stati circolati con tutti i membri del Panel prima della pubblicazione.

Successivamente alla votazione da parte del Panel, sono stati pubblicati i risultati di due studi classificati come ongoing: Reddihough 2019 (ACTRN12608000173392) e Potter 2019 (NCT02385799). Gli studi sono stati quindi inclusi nelle analisi di efficacia e sicurezza. L’ERT, insieme ai coordinatori e ai membri esperti nella tematica, ha ritenuto che i nuovi risultati non modificassero il corpo delle prove e non vi fosse la necessità di riformulare le raccomandazioni relative a questo quesito. Di tale aspetto è stata resa evidenza del corpo dell’EtD.

Per ulteriori approfondimenti consultare anche **Materiale supplementare** sul sito SLNG dell’ISS

Appendice 2a. SSRI/SNRI: Evidence to Decision Framework

Appendice 2b. SSRI/SNRI: Profilo di evidenza

Appendice 2c. SSRI/SNRI: Report di analisi economica

3. PSICOSTIMOLANTI E/O ATOMOXETINA

Qualsiasi intervento farmacologico per bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico deve essere inserito in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi non farmacologici.

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico bisognerebbe utilizzare psicostimolanti e/o atomoxetina *vs.* non utilizzare psicostimolanti e/o atomoxetina?

Raccomandazione

Il Panel ISS della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di non usare gli psicostimolanti e/o atomoxetina in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove di efficacia).

Nota: In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico e con co-occorrenza di ADHD per i quali gli psicostimolanti e/o atomoxetina hanno specifiche raccomandazioni, gli psicostimolanti e/o atomoxetina potrebbero essere utilizzati in accordo con linee guida specifiche per l'ADHD di buona qualità.

Evidence to Decision (EtD)

I framework EtD aiutano i Panel di una Linea Guida a produrre raccomandazioni utilizzando le prove in modo strutturato e trasparente. Infatti, informano i Panel circa i vantaggi e gli svantaggi degli interventi o delle opzioni considerate e assicurano che il Panel prenda in considerazione tutti gli aspetti (noti anche come *criteria*) importanti per prendere decisioni. I framework EtD includono tre sezioni principali che vengono discusse in sequenza dal Panel e che conducono dalle prove allo sviluppo di raccomandazioni: domanda, valutazione e conclusioni. La sezione domanda contiene tutte le informazioni relative al quesito: popolazione, intervento(i), confronto(i), esiti principali, setting, prospettiva, background, conflitti di interesse. La sezione valutazione include tutti i criteri rispetto ai quali il Panel è chiamato ad esprimere un giudizio. Per ciascun criterio, all'interno della colonna 'ricerca delle prove di evidenza' è riportata una sintesi delle migliori prove di evidenza individuate per quel criterio e una descrizione del processo che è stato seguito per la loro identificazione. In **Appendice 3a** (nel **Materiale supplementare** disponibile sul sito) è presente il framework EtD utilizzato per formulare la raccomandazione sul quesito in oggetto. Tale framework ha considerato i seguenti criteri: *priorità del problema*, *effetti desiderabili* (benefici), *effetti indesiderabili* (rischi), *qualità delle prove*, *valori e preferenze*, *bilancio degli effetti* (trade-off), *risorse necessarie*, *qualità delle prove relative alle risorse necessarie*, *costo-efficacia*, *equità*, *accettabilità*, *fattibilità*. La sezione conclusioni include la *raccomandazione* formulata dal Panel, specificandone la forza (forte o condizionata), la direzione (a favore o contro l'intervento) ed eventuali *giustificazioni* a supporto della raccomandazione. In questa sezione sono inoltre riportate

le considerazioni di rilievo circa i *sottogruppi*, *l'implementazione*, *il monitoraggio e valutazione* e le *priorità di ricerca*. L'utilizzo del framework EtD garantisce che il Panel consideri durante il processo decisionale i benefici, i rischi, e il trade-off rischi/benefici che è associato all'utilizzo dell'intervento (criteri *effetti desiderabili* (benefici), *effetti indesiderabili* (rischi), *bilancio degli effetti* (trade-off)). Inoltre, il framework assicura che vi sia un legame esplicito tra prove (evidenze) e raccomandazioni, ben documentato e prodotto in maniera sistematica e trasparente. Infatti, prima di formulare la raccomandazione, il Panel esamina la tabella riassunto dei giudizi presente all'interno dell'EtD. Questa tabella mostra tutti i giudizi che sono stati formulati dal Panel basandosi sulle prove disponibili e rappresenta la base su cui verrà formulata la raccomandazione. In linea con quanto descritto dal Manuale metodologico ISS, il consenso sulla raccomandazione finale viene inizialmente cercato tra i membri del Panel senza ricorrere a procedure di voto. Qualora non fosse possibile raggiungere un accordo, si ricorre ad una votazione in forma anonima basata sulla maggioranza semplice. I risultati di questa votazione andranno annotati nella sezione conclusioni del framework EtD facendo esplicita menzione al processo di voto che si è tenuto per stabilire la raccomandazione finale.

Profilo di evidenza

In **Appendice 3b** è presentato il “Profilo di Evidenza” (EP). Il profilo di evidenza è una tabella che riassume i risultati/stime di effetto degli studi per ciascun esito di interesse e la qualità dell'evidenza a essi associata. La tabella fornisce un riassunto sintetico delle informazioni chiave necessarie per prendere decisioni e, nel contesto di una Linea Guida, fornisce un riassunto delle informazioni chiave alla base di una raccomandazione.

Protocollo di revisione sistematica

Popolazione

Bambini e adolescenti con ASD che necessitano di differenti gradi di supporto (necessità di supporto, necessità di supporto significativo, necessità di supporto molto significativo) e presentano diversi livelli di capacità intellettive e linguistiche (presenza/assenza di disabilità intellettiva, presenza/assenza di compromissione linguistica). *Sottogruppi*: presenza o assenza di sintomi/disturbi associati all'ASD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder_ADHD, disturbi dirompenti del comportamento).

Intervento

Psicostimolanti, atomoxetina.

Confronto

Placebo o nessun intervento.

Outcome (esiti)

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati ritenuti dal Panel della linee-guida di grande rilevanza per bambini e adolescenti con ASD. Sono stati identificati in accordo con i metodi descritti nel Manuale ISS e sono il risultato di un processo di gruppo condotto utilizzando lo strumento di sviluppo di linee guida GRADEpro che include la generazione e la valutazione dei risultati su una scala a 9 punti. Gli esiti con un punteggio medio da 6,33 a 9 sono stati considerati critici, da 3,33 a 6,32 importanti, da 1 a 3,32 non importanti per il processo decisionale.

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati:

- iperattività, inattenzione, oppositività, disturbi del comportamento (critico);
- qualità della vita (critico);
- funzionamento globale, miglioramento globale (critico);
- autoaggressività (critico);
- dis-regolazione emotiva (Irritabilità) (importante);
- sintomatologia *core* ASD (comunicazione sociale, interazione sociale) (importante);
- ansia (importante);
- sintomatologia *core* ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) (importante);
- ossessioni, compulsioni (importante);
- eventi avversi gravi (critico);
- dropout (importante).

Tipi di studi inclusi

Sono stati inclusi studi randomizzati e controllati che hanno confrontato gli psicostimolanti e/o atomoxetina con il placebo nel trattamento del disturbo dello spettro autistico. Sono stati inclusi il disegno parallelo e di ritiro. Sono stati esclusi gli studi quasi-randomizzati, come quelli che assegnano utilizzando giorni della settimana alternati, e gli studi open-label. Per le prove che avevano un disegno cross-over sono stati considerati solo i risultati del primo periodo di randomizzazione.

Ricerca bibliografica

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, PsycINFO, Web of Science, dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 marzo 2019, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca, gli Atti dei Congressi e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) e il registro ISRCTN.

Selezione degli studi ed estrazione dei dati

Due revisori hanno effettuato indipendentemente uno screening dei titoli e abstract di tutte le pubblicazioni ottenute dalla strategia di ricerca. Gli stessi revisori hanno valutato in modo indipendente il testo completo degli studi potenzialmente rilevanti per l'inclusione. Il disaccordo è stato risolto da una riunione di consenso o da un terzo revisore.

Due revisori hanno estratto i dati in modo indipendente. L' estrazione dei dati è stata condotta utilizzando un modulo di astrazione dei dati strutturati per garantire la coerenza della valutazione per ogni studio. Le informazioni estratte includevano caratteristiche dello studio (come autore principale, anno di pubblicazione) caratteristiche del partecipante (fascia di età, diagnosi), dettagli dell'intervento (come intervalli di dosaggio, dosi medie di farmaci in studio), durata del follow-up e misure degli esiti di interesse.

Analisi statistica dei dati

I dati sono stati analizzati utilizzando il software RevMan 5.3. I risultati continui sono stati analizzati utilizzando la differenza media standardizzata (*Standardized Mean Difference*, SMD) con Intervalli di Confidenza al 95% (IC95%) poiché negli studi inclusi sono state utilizzate scale diverse. Nell'interpretazione dei valori SMD, abbiamo considerato SMD "piccolo" se $<0,40$, "moderato" da 0,40 a 0,70 e "grande" se $> 0,7$. Abbiamo analizzato i risultati dicotomici calcolando il Rischio Relativo (*Relative Risk*, RR) e l'incertezza nei risultati è stata espressa con un IC95%. L'eterogeneità tra gli studi è stata studiata dalla statistica I-quadro (I-quadrato uguale o superiore al 50% è stato considerato indicativo di eterogeneità) e dall'ispezione visiva dei forest plots.

Rischio di distorsione e valutazione della qualità delle prove

Due revisori indipendenti hanno valutato il rischio di distorsione (*bias*) negli studi inclusi utilizzando lo strumento descritto nel Manuale Cochrane per revisioni sistematiche degli interventi. Sono stati valutati i seguenti domini:

- sequence generation;
- allocation concealment;
- blinding;
- incomplete outcome data;
- selective reporting;
- other *bias*.

È stata creata una tabella "Rischio di distorsione" per gli studi inclusi, che indica le prestazioni dello studio in ciascuno dei domini di cui sopra. Per ciascun dominio è stato assegnato un giudizio in termini di basso rischio di distorsione; alto rischio distorsione; rischio di distorsione poco chiaro.

I principali risultati della revisione sono stati presentati nelle tabelle "Summary of Findings" (SoF), come raccomandato dalla Cochrane Collaboration. Abbiamo prodotto le tabelle SoF per le stime basate sulla metodologia sviluppata dal gruppo di lavoro Grading of Recommendations

Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Abbiamo valutato la fiducia nelle stime degli effetti considerando i limiti dello studio, l'applicabilità, l'inconsistenza, l'imprecisione e il rischio distorsioni legate alla pubblicazione. In accordo con l'approccio GRADE, sono stati assegnati quattro livelli di certezza nelle prove: alto, moderato, basso, molto basso.

Tre autori hanno applicato l'approccio GRADE alla valutazione della certezza delle prove per i risultati considerati critici o importanti dal Panel della Linea Guida.

Strategie di ricerca

1. Banca dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3, March 2019); Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 3, March 2019):

- #1 MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
- #2 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs):ti,ab,kw
- #3 (pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*):ti,ab,kw
- #4 (kanner*):ti,ab,kw
- #5 (asperg*):ti,ab,kw
- #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5
- #7 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage) #8 school next age*
- #9 #7 or #8
- #10 #6 and #9
- #11 MeSH descriptor: [Nootropic Agents] explode all trees
- #12 psychostimulant*:ti,ab,kw
- #13 (Acetilcarnitine or Adderall or Amfebutamone or Amfetamine or Amphetamine or Aniracetam or Atomoxetine or Biphentin or Bupropion* or Catapres* or Centedrin or Centramina or Chlophazolin or Chloroamphetamine or Citicolin* or Clofelin or Clofenil or Clonidine or Clopheline or Concerta or Daytrana or Deoxyephedrine or Desoxyephedrine or Desoxyn* or Dexamfetamine or Dexamphetamine or Dexedrine or Dexmethylphenidate or Dextroamphetamine or DextroStat or Dixarit or Duraclon or Ecstasy or Elvanse or Equasym or Estulic or Fenamine or Focalin or Gemiton or Guanfacine or Hemiton or Idebenone or Isoglucon or Kapvay or Klofelin or Klofenil or Levoamphetamine or Lisdexamfetamine or Medikinet or Metadate or Metamphetamine or Methamphetamine or Methylamphetamine or Methylenedioxyamphetamine or Methylin or Methylphenidate or Modafinil or Nexiclon or Oxydess or Phenamine or Phenidylate or Phenopromin or Piracetam or Quillivant or Quomen or Ritalin* or Strattera or Tenex or Tsentedrin or Vyvanse or Wellbutrin or Zyban or Zyntabac)

#14 #11 or #12 or #13

#15 #10 and #14

2. Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 14, 2019>

- 1 1 exp Child Development Disorders, Pervasive/
- 2 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw.
- 3 pervasive developmental disorder\$.tw.
- 4 (asperg\$ not aspergill\$).tw.
- 5 kanner\$.tw.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
- 8 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw.
- 9 (school adj2 age*).ti,ab.
- 10 7 or 8 or 9
- 11 6 and 10
- 12 Nootropic Agents/
- 13 (Acetilcarnitine or Adderall or Amfebutamone or Amfetamine or Amphetamine or Aniracetam or Atomoxetine or Biphentin or Bupropion* or Catapres* or Centedrin or Centramina or Chlophazolin or Chloroamphetamine or Citicolin* or Clofelin or Clofenil or Clonidine or Clopheline or Concerta or Daytrana or Deoxyephedrine or Desoxyephedrine or Desoxyyn* or Dexamfetamine or Dexamphetamine or Dexedrine or Dexmethylphenidate or Dextroamphetamine or DextroStat or Dixarit or Duraclon or Ecstasy or Elvanse or Equasym or Estulic or Fenamine or Focalin or Gemiton or Guanfacine or Hemiton or Idebenone or Isoglucon or Kapvay or Klofelin or Klofenil or Levoamphetamine or Lisdexamfetamine or Medikinet or Metadate or Metamphetamine or Methamphetamine or Methylamphetamine or Methylenedioxymphetamine or Methylin or Methylphenidate or Modafinil or Nexiclon or Oxydess or Phenamine or Phenidylate or Phenopromin or Piracetam or Quillivant or Quomen or Ritalin* or Strattera or Tenex or Tsentedrin or Vyvanse or Wellbutrin or Zyban or Zynthabac).mp.
- 14 psychostimulant*.mp.
- 15 12 or 13 or 14
- 16 11 and 15
- 17 exp animals/ not humans.sh.
- 18 16 not 17

3. Banca dati: Embase <1974 to 2019 March 14>

- 1 exp autism/
- 2 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw.
- 3 pervasive developmental disorder\$.tw.
- 4 (asperg\$ not aspergill\$).tw.
- 5 kanner\$.tw.

- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
7 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
8 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw.
9 (school adj2 age*).ti,ab.
10 7 or 8 or 9
11 6 and 10
12 Nootropic Agents.mp. or nootropic agent/
13 (Acetilcarnitine or Adderall or Amfebutamone or Amfetamine or Amphetamine or Aniracetam or Atomoxetine or Biphentin or Bupropion* or Catapres* or Centedrin or Centramina or Chlophazolin or Chloroamphetamine or Citicolin* or Clofelin or Clofenil or Clonidine or Clopheline or Concerta or Daytrana or Deoxyephedrine or Desoxyephedrine or Desoxyn* or Dexamfetamine or Dexamphetamine or Dexedrine or Dexmethylphenidate or Dextroamphetamine or DextroStat or Dixarit or Duraclon or Ecstasy or Elvanse or Equasym or Estulic or Fenamine or Focalin or Gemiton or Guanfacine or Hemiton or Idebenone or Isoglucon or Kapvay or Klofelin or Klofenil or Levoamphetamine or Lisdexamfetamine or Medikinet or Metadate or Metamphetamine or Methamphetamine or Methylamphetamine or Methylenedioxyamphetamine or Methylin or Methylphenidate or Modafinil or Nexiclon or Oxydess or Phenamine or Phenidylate or Phenopromin or Piracetam or Quillivant or Quomen or Ritalin* or Stratterra or Tenex or Tsentedrin or Vyvanse or Wellbutrin or Zyban or Zyntabac).mp.
14 psychostimulant*.mp.
15 12 or 13 or 14
16 11 and 15
17 exp clinical trial/
18 exp crossover procedure/
19 exp double blind procedure/
20 exp controlled clinical trial/
21 (placebo or assign* or allocat* or volunteer* or random* or factorial* or crossover).ti,ab.
22 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj3 (blind\$ or mask\$)).tw.
23 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22
24 16 and 23
25 *attitude to health/
26 *patient participation/
27 *patient preference/
28 (choice or choices).ti.
29 health state values.ti,ab.
30 valuation*.ti.
31 expectation*.ti,ab.
32 attitude*.ti,ab.
33 acceptab*.ti,ab.

- 34 point of view.ti,ab.
- 35 patient* participation.ti,ab.
- 36 patient* participation.ti,ab.
- 37 user* participation.ti,ab.
- 38 user* perspective*.ti,ab.
- 39 patient* perce*.ti,ab.
- 40 user* perce*.ti,ab.
- 41 user view*.ti,ab.
- 42 patient* view*.ti,ab.
- 43 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39
or 40 or 41 or 42
- 44 16 and 43
- 45 24 or 44

4. Banca dati: PsycINFO <1806 to March Week 2 2019>

- 1 exp Autism Spectrum Disorders/
- 2 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw.
- 3 pervasive developmental disorder\$.tw.
- 4 kanner\$.tw.
- 5 (asperg\$ not aspergill\$).tw.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
- 8 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or
minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or
pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric*
or preschool* or schoolage).tw.
- 9 (school adj2 age*).ti,ab.
- 10 7 or 8 or 9
- 11 6 and 10
- 12 exp Nootropic Drugs/
- 13 (Acetilcarnitine or Adderall or Amfebutamone or Amfetamine or Amphetamine or
Aniracetam or Atomoxetine or Biphentin or Bupropion* or Catapres* or Centedrin or
Centramina or Chlophazolin or Chloroamphetamine or Citicolin* or Clofelin or Clofenil
or Clonidine or Clopheline or Concerta or Daytrana or Deoxyephedrine or
Desoxyephedrine or Desoxyn* or Dexamfetamine or Dexamphetamine or Dexedrine or
Dexmethylphenidate or Dextroamphetamine or DextroStat or Dixarit or Duraclon or
Ecstasy or Elvanse or Equasym or Estulic or Fenamine or Focalin or Gemiton or
Guanfacine or Hemiton or Idebenone or Isoglucon or Kapvay or Klofelin or Klofenil
or Levoamphetamine or Lisdexamfetamine or Medikinet or Metadate or Metamphetamine
or Methamphetamine or Methylamphetamine or Methylenedioxyamphetamine or
Methylin or Methylphenidate or Modafinil or Nexiclon or Oxydess or Phenamine or
Phenidylate or Phenopromin or Piracetam or Quillivant or Quomen or Ritalin* or
Strattera or Tenex or Tsentedrin or Vyvanse or Wellbutrin or Zyban or Zyntabac).mp.
- 14 psychostimulant*.mp.
- 15 12 or 13 or 14
- 16 11 and 15

5. Banca dati: Web of Science (1985-2019)

- # 1 Ts=(ADS or autis* or asperger* or “pervasive developmental “ or (pervasive NEAR/3 child))
- # 2 TS=(child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen*or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage)
- # 3 TS=(Acetilcarnitine or Adderall or Amfebutamone or Amfetamine or Amphetamine or Aniracetam or Atomoxetine or Biphentin or Bupropion* or Catapres* or Centedrin or Centramina or Chlophazolin or Chloroamphetamine or Citicolin* or Clofelin or Clofenil or Clonidine or Clopheline or Concerta or Daytrana or Deoxyephedrine or Desoxyephedrine or Desoxyn* or Dexamfetamine or Dexamphetamine or Dexedrine or Dexmethylphenidate or Dextroamphetamine or DextroStat or Dixarit or Duraclon or Ecstasy or Elvanse or Equasym or Estulic or Fenamine or Focalin or Gemiton or Guanfacine or Hemiton or Idebenone or Isoglaucan or Kapvay or Klofelin or Klofenil or Levoamphetamine or Lisdexamfetamine or Medikinet or Metadate or Metamphetamine or Methamphetamine or Methylamphetamine or Methylenedioxyamphetamine or Methylin or Methylphenidate or Modafinil or Nexiclon or Oxydess or Phenamine or Phenidylate or Phenopromin or Piracetam or Quillivant or Quomen or Ritalin* or Strattera or Tenex or Tsentedrin or Vyvanse or Wellbutrin or Zyban or Zyntabac)
- # 4 TI=(psychostimulant* or nootropic)
- #5 #4 OR #3
- # 6 #5 AND #2 AND #1

Integrazione ricerca per Acceptability PSICOSTIMOLANTI_ASD

1. Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to May 03, 2019>

- 1 exp Child Development Disorders, Pervasive/
- 2 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw.
- 3 pervasive developmental disorder\$.tw.
- 4 (asperg\$ not aspergill\$).tw.
- 5 kanner\$.tw.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
- 8 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen*or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw. (1734082)
- 9 (school adj2 age*).ti,ab.
- 10 7 or 8 or 9
- 11 6 and 10
- 12 Nootropic Agents/
- 13 (Acetilcarnitine or Adderall or Amfebutamone or Amfetamine or Amphetamine or Aniracetam or Atomoxetine or Biphentin or Bupropion* or Catapres* or Centedrin or

Centramina or Chlophazolin or Chloroamphetamine or Citicolin* or Clofelin or Clofenil or Clonidine or Clopheline or Concerta or Daytrana or Deoxyephedrine or Desoxyephedrine or Desoxyn* or Dexamfetamine or Dexamphetamine or Dexedrine or Dexmethylphenidate or Dextroamphetamine or DextroStat or Dixarit or Duraclon or Ecstasy or Elvanse or Equasym or Estulic or Fenamine or Focalin or Gemiton or Guanfacine or Hemiton or Idebenone or Isoglucon or Kapvay or Klofelin or Klofenil or Levoamphetamine or Lisdexamfetamine or Medikinet or Metadate or Metamphetamine or Methamphetamine or Methylamphetamine or Methylenedioxyamphetamine or Methylin or Methylphenidate or Modafinil or Nexcilon or Oxydess or Phenamine or Phenidylate or Phenopromin or Piracetam or Quillivant or Quomen or Ritalin* or Strattera or Tenex or Tsentedrin or Vyvanse or Wellbutrin or Zyban or Zyntabac).mp.

- 14 psychostimulant*.mp.
- 15 12 or 13 or 14
- 16 11 and 15
- 17 exp animals/ not humans.sh.
- 18 16 not 17
- 19 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp.
- 20 18 and 19

2. Banca dati: Embase <1974 to 2019 May 03>

- 1 exp autism/
- 2 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw.
- 3 pervasive developmental disorder\$.tw.
- 4 (asperg\$ not aspergill\$).tw.
- 5 kanner\$.tw.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
- 8 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw. (2158165)
- 9 (school adj2 age*).ti,ab.
- 10 7 or 8 or 9
- 11 6 and 10
- 12 Nootropic Agents.mp. or nootropic agent/
- 13 (Acetilcarnitine or Adderall or Amfebutamone or Amfetamine or Amphetamine or Aniracetam or Atomoxetine or Biphentin or Bupropion* or Catapres* or Centedrin or Centramina or Chlophazolin or Chloroamphetamine or Citicolin* or Clofelin or Clofenil or Clonidine or Clopheline or Concerta or Daytrana or Deoxyephedrine or Desoxyephedrine or Desoxyn* or Dexamfetamine or Dexamphetamine or Dexedrine or Dexmethylphenidate or Dextroamphetamine or DextroStat or Dixarit or Duraclon or Ecstasy or Elvanse or Equasym or Estulic or Fenamine or Focalin or Gemiton or Guanfacine or Hemiton or Idebenone or Isoglucon or Kapvay or Klofelin or Klofenil or Levoamphetamine or Lisdexamfetamine or Medikinet or Metadate or

Metamfetamine or Methamphetamine or Methylamphetamine or Methylenedioxyamphetamine or Methylin or Methylphenidate or Modafinil or Nexiclon or Oxydess or Phenamine or Phenidylate or Phenopromin or Piracetam or Quillivant or Quomen or Ritalin* or Strattera or Tenex or Tsentedrin or Vyvanse or Wellbutrin or Zyban or Zyntabac).mp.

14 psychostimulant*.mp.

15 12 or 13 or 14

16 11 and 15

17 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp

18 16 and 17

3. Banca dati: PsycINFO <1806 to April Week 5 2019>

1 exp Autism Spectrum Disorders/

2 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw.

3 pervasive developmental disorder\$.tw.

4 kanner\$.tw.

5 (asperg\$ not aspergill\$).tw.

6 1 or 2 or 3 or 4 or 5

7 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw.

8 child.mp. or adolescent/ or pediatrics/

9 (school adj2 age*).ti,ab.

10 7 or 8 or 9

11 6 and 10

12 exp Nootropic Drugs/

13 (Acetilcarnitine or Adderall or Amfebutamone or Amfetamine or Amphetamine or Aniracetam or Atomoxetine or Biphentin or Bupropion* or Catapres* or Centedrin or Centramina or Chlophazolin or Chloroamphetamine or Citicolin* or Clofelin or Clofenil or Clonidine or Clopheline or Concerta or Daytrana or Deoxyephedrine or Desoxyephedrine or Desoxyn* or Dexamfetamine or Dexamphetamine or Dexedrine or Dexmethylphenidate or Dextroamphetamine or DextroStat or Dixarit or Duraclon or Ecstasy or Elvanse or Equasym or Estulic or Fenamine or Focalin or Gemiton or Guanfacine or Hemiton or Idebenone or Isoglucon or Kapvay or Klofelin or Klofenil or Levoamphetamine or Lisdexamfetamine or Medikinet or Metadate or Metamfetamine or Methamphetamine or Methylamphetamine or Methylenedioxyamphetamine or Methylin or Methylphenidate or Modafinil or Nexiclon or Oxydess or Phenamine or Phenidylate or Phenopromin or Piracetam or Quillivant or Quomen or Ritalin* or Strattera or Tenex or Tsentedrin or Vyvanse or Wellbutrin or Zyban or Zyntabac).mp.

14 psychostimulant*.mp.

15 12 or 13 or 14

16 11 and 15

17 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp.

4. Banca dati: Web of Science

- # 1 TS=(ADS or autis* or asperger* or “pervasive developmental “ or (pervasive NEAR/3 child))
Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI
Timespan=All years
- # 2 TS=(child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage)
Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI
Timespan=All years
- # 3 TS=(Acetilcarnitine or Adderall or Amfebutamone or Amfetamine or Amphetamine or Aniracetam or Atomoxetine or Biphentin or Bupropion* or Catapres* or Centedrin or Centramina or Chlophazolin or Chloroamphetamine or Citicolin* or Clofelin or Clofenil or Clonidine or Clopheline or Concerta or Daytrana or Deoxyephedrine or Desoxyephedrine or Desoxyyn* or Dexamfetamine or Dexamphetamine or Dexedrine or Dexmethylphenidate or Dextroamphetamine or DextroStat or Dixarit or Duraclon or Ecstasy or Elvanse or Equasym or Estulic or Fenamine or Focalin or Gemiton or Guanfacine or Hemiton or Idebenone or Isoglaucan or Kapvay or Klofelin or Klofenil or Levoamphetamine or Lisdexamfetamine or Medikinet or Metadate or Metamphetamine or Methamphetamine or Methylamphetamine or Methylphenidate or Modafinil or Nexiclon or Oxydess or Phenamine or Phenidylate or Phenopromin or Piracetam or Quillivant or Quomen or Ritalin* or Strattera or Tenex or Tsentedrin or Vyvanse or Wellbutrin or Zyban or Zyntabac)
Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI
Timespan=All years
- # 4 TI=(psychostimulant* or nootropic)
Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI
Timespan=All years
- # 5 #4 OR #3
Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI
Timespan=All years
- # 6 #5 AND #2 AND #1
Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI
Timespan=All years
- # 7 TS=(acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization)
Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI
Timespan=All years
- # 8 #7 AND #6
Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI
Timespan=All years

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni degli interessi sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di conflitto di interesse potenziale o rilevante relativamente al quesito.

Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della Linea Guida e di valore finanziario, periodo e durata di ogni singolo interesse relativo al PICO in questione, a ogni interesse è stato assegnato uno dei tre livelli di potenziale conflitto, cui corrispondono delle misure da intraprendere per la loro gestione.

La valutazione degli interessi relativamente al quesito ha determinato la sussistenza di conflitti per due membri del Panel (Massimo Molteni e Raffaella Tancredi per partecipazione a sperimentazioni cliniche farmacologiche) presenti alla discussione e la loro conseguente esclusione dalla partecipazione all'espressione dei giudizi sui criteri del framework EtD e alla formulazione e votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

Al fine di garantire il più ampio coinvolgimento e partecipazione di tutti i soggetti interessati alla Linea Guida, e in conformità con quanto previsto dal Manuale metodologico, PISS ha predisposto una piattaforma informatica per la raccolta di commenti e opinioni da parte degli Stakeholder sui quesiti e sulle raccomandazioni formulati dal Panel. La raccomandazione prodotta dal Panel è stata quindi sottoposta a consultazione pubblica con gli Stakeholder al fine di permettere a tutti i soggetti interessati alle Linee Guida sul disturbo dello spettro autistico nei bambini e adolescenti di commentare valutare e fornire i propri commenti.

La consultazione pubblica è stata avviata il 27 novembre 2019 ed è conclusa il 10 gennaio 2020. La consultazione è stata effettuata tramite un questionario inclusivo di 5 affermazioni. Gli Stakeholder sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 5 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in completo disaccordo", (2) "in disaccordo", (3) "incerto", (4) "d'accordo", (5) "completamente d'accordo".

Le affermazioni sono state le seguenti:

- 1 la raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare;
- 2 la raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare;
- 3 la valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove;
- 4 la valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove;

5 le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).

Nell'ambito di questa consultazione, il questionario ha previsto l'inclusione di una ulteriore domanda aperta, obbligatoria nel caso in cui il punteggio assegnato fosse minore di 3: "Nel caso in cui per una o più affermazioni il punteggio assegnato sia minore di 3, si prega di argomentare la scelta riportando i riferimenti bibliografici a supporto".

Quattordici Stakeholder hanno partecipato alla consultazione esprimendo un giudizio sulle affermazioni specifiche relative alla raccomandazione sull'utilizzo di psicostimolanti e/o atomoxetina.

Nella Tabella 10 sono descritti i risultati del processo di consultazione pubblica con gli Stakeholder. Nel riquadro 2 la sintesi dei commenti pervenuti attraverso la piattaforma SNLG.

Tabella 10. Consultazione pubblica con gli Stakeholder sulla raccomandazione relativa all'utilizzo di psicostimolanti e/o atomoxetina: sintesi dei giudizi espressi

Affermazione	Punteggio medio
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare	4,07
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare	4
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove	3,9
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove	4
Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile)	4

Riquadro 2. Commenti pervenuti dagli Stakeholder attraverso la piattaforma SNLG

Lo Stakeholder XXX si astiene dall'assegnare alcun punteggio alle presenti affermazioni in quanto non rientrano nell'ambito di azione e intervento della propria attività professionale.

È necessario effettuare Diagnosi Differenziale tra ASD e ADHD. ADHD è una diagnosi sintomatologia che è spesso espressione di stati di sofferenza derivanti da altre situazioni patologiche. In ogni caso va tenuta presente l'età del soggetto e la gravità della sintomatologia.

Sarebbe stato utile distinguere gli psicostimolanti (metilfenidato etc) da atomoxetina.

Nel box per implementazione mancano due elementi fondamentali a garanzia di un uso e non abuso farmacologico nel caso di prescrizione:

1. Il monitoraggio farmacologico: alla prescrizione deve seguire obbligatoriamente il monitoraggio della salute fisica del paziente sia clinico che di laboratorio. La rivalutazione deve essere fatta periodicamente con cadenza almeno ogni due mesi in equipe multidisciplinare. Se il trattamento non produce gli effetti desiderati deve essere rivalutato e sospeso.
2. I trattamenti farmacologici devono essere considerati come seconda scelta e solo quando gli interventi non farmacologici non hanno avuto i risultati attesi. L'intervento farmacologico va comunque sempre affiancato (perchè solo di supporto e mai sostitutivo) all'intervento non farmacologico.

Successivamente al processo di consultazione pubblica il Panel non ha effettuato modifiche nelle conclusioni dell'Evidence to Decision Framework.

Il Panel ha condiviso di rendere esplicito nel testo della Linea Guida che qualsiasi intervento farmacologico per bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico debba essere considerato in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi non farmacologici.

Revisione esterna indipendente

I revisori esterni indipendenti sono metodologi e/o esperti dell'argomento, designati dal CTS con il compito di:

- revisionare il draft delle raccomandazioni e restituire le osservazioni al Panel per integrazioni (content assessment);
- valutare la qualità del reporting (AGREE reporting checklist) e la correttezza della metodologia seguita (AGREE II).

Il processo di revisione esterna indipendente è stato realizzato attraverso la compilazione di una modulistica predisposta dal CNEC ovvero il "Modulo AGREEII&RepCheck". Questo documento consente al revisore esterno indipendente di esprimere un giudizio sulla qualità del reporting, sulla correttezza della metodologia seguita e sul draft delle raccomandazioni.

I Developer hanno prodotto la documentazione necessaria al revisore esterno indipendente al fine di esprimere un giudizio di accordo o disaccordo per ciascun item specifico del modulo "Modulo AGREEII&RepCheck". Di seguito l'elenco dei documenti che il revisore ha potuto consultare durante il processo di revisione della raccomandazione:

- documento principale riassuntivo dei partecipanti al processo e dei metodi utilizzati per lo sviluppo delle raccomandazioni;
- allegato 1: Composizione dei Gruppi di lavoro;
- allegato 2: Report della consultazione pubblica sulla raccomandazione;
- allegato 3: Protocollo revisione sistematica;
- allegato 4: Profilo di Evidenza;
- allegato 5: Evidence to Decision Framework;
- allegato 6: Relazione conflitto di interesse;
- allegato 7: Metodi utilizzati per lo sviluppo della Linea Guida evidence-based per la diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico prodotta dall'Istituto Superiore di Sanità.

I revisori hanno restituito le loro osservazioni adottando la modulistica predisposta.

Tenuto conto dei giudizi espressi dai revisori esterni indipendenti nella modulistica dedicata, il gruppo di lavoro non ha ritenuto necessario effettuare una seconda fase del processo di revisione esterna indipendente.

Successivamente al processo di revisione esterna indipendente il Panel non ha effettuato modifiche nelle conclusioni dell'Evidence to Decision Framework.

Il Panel ha condiviso di rendere esplicito nel testo della Linea Guida che qualsiasi intervento farmacologico per bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico debba essere considerato in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi non farmacologici.

I materiali della raccomandazione sono stati sottoposti ad editing e i contenuti dell'analisi economica sono stati perfezionati e riuniti in un documento specifico (**Appendice 3c**). I documenti approvati dai coordinatori e dalla direzione del Sistema Nazionale Linee Guida sono stati circolati con tutti i membri del Panel prima della pubblicazione.

Per ulteriori approfondimenti consultare anche **Materiale supplementare** sul sito SLNG dell'ISS

Appendice 3a. Psicostimolanti/atomoxetina: Evidence to Decision Framework

Appendice 3b. Psicostimolanti/atomoxetina: Profilo di evidenza

Appendice 3c. Psicostimolanti/atomoxetina: Report di analisi economica

4. STABILIZZANTI DELL'UMORE

Qualsiasi intervento farmacologico per bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico deve essere inserito in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi non farmacologici.

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico bisognerebbe utilizzare stabilizzanti dell'umore *vs.* non utilizzare stabilizzanti dell'umore?

Raccomandazione

Il Panel ISS della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di non usare gli stabilizzanti dell'umore in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove di efficacia).

Nota: In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico e con altri disturbi associati/comorbidità per i quali gli stabilizzanti dell'umore hanno specifiche raccomandazioni, gli stabilizzanti dell'umore potrebbero essere utilizzati in accordo con linee guida specifiche di buona qualità.

Evidence to Decision (EtD)

I framework EtD aiutano i Panel di una Linea Guida a produrre raccomandazioni utilizzando le prove in modo strutturato e trasparente. Infatti, informano i Panel circa i vantaggi e gli svantaggi degli interventi o delle opzioni considerate e assicurano che il Panel prenda in considerazione tutti gli aspetti (noti anche come *criteri*) importanti per prendere decisioni. I framework EtD includono tre sezioni principali che vengono discusse in sequenza dal Panel e che conducono dalle prove allo sviluppo di raccomandazioni: domanda, valutazione e conclusioni. La sezione domanda contiene tutte le informazioni relative al quesito: popolazione, intervento(i), confronto(i), esiti principali, setting, prospettiva, background, conflitti di interesse. La sezione valutazione include tutti i criteri rispetto ai quali il Panel è chiamato ad esprimere un giudizio. Per ciascun criterio, all'interno della colonna 'ricerca delle prove di evidenza' è riportata una sintesi delle migliori prove di evidenza individuate per quel criterio e una descrizione del processo che è stato seguito per la loro identificazione. In **Appendice 4a** (nel **Materiale supplementare** disponibile sul sito) è presente il framework EtD utilizzato per formulare la raccomandazione sul quesito in oggetto. Tale framework ha considerato i seguenti criteri: *priorità del problema*, *effetti desiderabili* (benefici), *effetti indesiderabili* (rischi), *qualità delle prove*, *valori e preferenze*, *bilancio degli effetti* (trade-off), *risorse necessarie*, *qualità delle prove relative alle risorse necessarie*, *costo-efficacia*, *equità*, *accettabilità*, *fattibilità*. La sezione conclusioni include la *raccomandazione* formulata dal Panel, specificandone la forza (forte o condizionata), la direzione (a favore o contro l'intervento) ed eventuali *giustificazioni* a supporto della raccomandazione. In questa sezione sono inoltre riportate

le considerazioni di rilievo circa i *sottogruppi*, *l'implementazione*, *il monitoraggio e valutazione* e le *priorità di ricerca*. L'utilizzo del framework EtD garantisce che il Panel consideri durante il processo decisionale i benefici, i rischi, e il trade-off rischi/benefici che è associato all'utilizzo dell'intervento (criteri *effetti desiderabili* (benefici), *effetti indesiderabili* (rischi), *bilancio degli effetti* (trade-off)). Inoltre, il framework assicura che vi sia un legame esplicito tra prove (evidenze) e raccomandazioni, ben documentato e prodotto in maniera sistematica e trasparente. Infatti, prima di formulare la raccomandazione, il Panel esamina la tabella riassunto dei giudizi presente all'interno dell'EtD. Questa tabella mostra tutti i giudizi che sono stati formulati dal Panel basandosi sulle prove disponibili e rappresenta la base su cui verrà formulata la raccomandazione. In linea con quanto descritto dal manuale metodologico ISS, il consenso sulla raccomandazione finale viene inizialmente cercato tra i membri del Panel senza ricorrere a procedure di voto. Qualora non fosse possibile raggiungere un accordo, si ricorre ad una votazione in forma anonima basata sulla maggioranza semplice. I risultati di questa votazione andranno annotati nella sezione conclusioni del framework EtD facendo esplicita menzione al processo di voto che si è tenuto per stabilire la raccomandazione finale.

Profilo di evidenza

In **Appendice 4b** è presentato il “Profilo di Evidenza” (EP). Il profilo di evidenza è una tabella che riassume i risultati/stime di effetto degli studi per ciascun esito di interesse e la qualità dell'evidenza a essi associata. La tabella fornisce un riassunto sintetico delle informazioni chiave necessarie per prendere decisioni e, nel contesto di una Linea Guida, fornisce un riassunto delle informazioni chiave alla base di una raccomandazione.

Protocollo di revisione sistematica

Popolazione

Bambini e adolescenti con ASD che necessitano di differenti gradi di supporto (necessità di supporto, necessità di supporto significativo, necessità di supporto molto significativo) e presentano diversi livelli di capacità intellettive e linguistiche (presenza/assenza di disabilità intellettiva, presenza/assenza di compromissione linguistica). Sottogruppi: presenza o assenza di sintomi/ disturbi associati all'ASD (disturbi dell'umore).

Intervento

Stabilizzanti dell'umore.

Confronto

Placebo o nessun intervento.

Outcome (esiti)

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati ritenuti dal Panel della linee-guida di grande rilevanza per bambini e adolescenti con ASD. Sono stati identificati in accordo con i metodi descritti nel Manuale ISS e sono il risultato di un processo di gruppo condotto utilizzando lo strumento di sviluppo di linee guida GRADEpro che include la generazione e la valutazione dei risultati su una scala a 9 punti. Gli esiti con un punteggio medio da 6,33 a 9 sono stati considerati critici, da 3,33 a 6,32 importanti, da 1 a 3,32 non importanti per il processo decisionale.

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati:

- dis-regolazione emotiva (irritabilità) (critico);
- iperattività, inattenzione oppositività, disturbi del comportamento (critico);
- sintomatologia *core* ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) (critico);
- sintomatologia *core* ASD (comunicazione sociale, interazione sociale) (importante);
- funzionamento globale, miglioramento globale (importante);
- ansia (critico);
- autoaggressività evento avverso (critico);
- dropout (importante);
- eventi avversi (importante).

Tipi di studi inclusi

Sono stati inclusi studi randomizzati e controllati che hanno confrontato gli stabilizzanti dell'umore con il placebo nel trattamento del disturbo dello spettro autistico. Sono stati inclusi il disegno parallelo e di ritiro. Sono stati esclusi gli studi quasi-randomizzati, come quelli che assegnano utilizzando giorni della settimana alternati, e gli studi open-label. Per le prove che avevano un disegno cross-over sono stati considerati solo i risultati del primo periodo di randomizzazione.

Ricerca bibliografica

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, PsycINFO, Web of Science, dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 marzo 2019, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca, gli Atti dei Congressi e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) e il registro ISRCTN.

Selezione degli studi ed estrazione dei dati

Due revisori hanno effettuato indipendentemente uno screening dei titoli e abstract di tutte le pubblicazioni ottenute dalla strategia di ricerca. Gli stessi revisori hanno valutato in modo

indipendente il testo completo degli studi potenzialmente rilevanti per l'inclusione. Il disaccordo è stato risolto da una riunione di consenso o da un terzo revisore.

Due revisori hanno estratto i dati in modo indipendente. L'estrazione dei dati è stata condotta utilizzando un modulo di astrazione dei dati strutturati per garantire la coerenza della valutazione per ogni studio. Le informazioni estratte includevano caratteristiche dello studio (come autore principale, anno di pubblicazione) caratteristiche del partecipante (fascia di età, diagnosi), dettagli dell'intervento (come intervalli di dosaggio, dosi medie di farmaci in studio), durata del follow-up e misure degli esiti di interesse.

Analisi statistica dei dati

I dati sono stati analizzati utilizzando il software RevMan 5.3. I risultati continui sono stati analizzati utilizzando la differenza media standardizzata (*Standardized Mean Difference*, SMD) con Intervallo di Confidenza al 95% (IC95%) poiché negli studi inclusi sono state utilizzate scale diverse. Nell'interpretazione dei valori SMD, abbiamo considerato SMD "piccolo" se $< 0,40$, "moderato" da 0,40 a 0,70 e "grande" se $> 0,7$. Abbiamo analizzato i risultati dicotomici calcolando il Rischio Relativo (*Relative Risk*, RR) e l'incertezza nei risultati è stata espressa con un IC95%. L'eterogeneità tra gli studi è stata studiata dalla statistica I-quadro (I-quadrato uguale o superiore al 50% è stato considerato indicativo di eterogeneità) e dall'ispezione visiva dei forest plots.

Rischio di distorsione e valutazione della qualità delle prove

Due revisori indipendenti hanno valutato il rischio di distorsione (*bias*) negli studi inclusi utilizzando lo strumento descritto nel Manuale Cochrane per revisioni sistematiche degli interventi. Sono stati valutati i seguenti domini:

- sequence generation;
- allocation concealment;
- blinding;
- incomplete outcome data;
- selective reporting;
- other *bias*.

È stata creata una tabella "Rischio di distorsione" per gli studi inclusi, che indica le prestazioni dello studio in ciascuno dei domini di cui sopra. Per ciascun dominio è stato assegnato un giudizio in termini di basso rischio di distorsione; alto rischio distorsione; rischio di distorsione poco chiaro.

I principali risultati della revisione sono stati presentati nelle tabelle "Summary of Findings" (SoF), come raccomandato dalla Cochrane Collaboration. Abbiamo prodotto le tabelle SoF per le stime basate sulla metodologia sviluppata dal gruppo di lavoro Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Abbiamo valutato la fiducia nelle stime degli effetti considerando i limiti dello studio, l'applicabilità, l'inconsistenza, l'imprecisione e il rischio distorsioni legate alla pubblicazione. In accordo con l'approccio GRADE, sono stati assegnati quattro livelli di certezza nelle prove: alto, moderato, basso, molto basso.

Tre autori hanno applicato l'approccio GRADE alla valutazione della certezza delle prove per i risultati considerati critici o importanti dal Panel della Linea Guida.

Strategie di ricerca

1. Banca dati: CLIB

Date Run: 18/03/2019

ID Search Hits

- #1 MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
- #2 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs):ti,ab,kw
- #3 (pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*):ti,ab,kw
- #4 (kanner*):ti,ab,kw
- #5 (asperg*):ti,ab,kw
- #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5
- #7 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage)
- #8 school next age*
- #9 #7 or #8
- #10 #6 and #9
- #11 Carbamazepin*
- #12 oxcarbazepin*
- #13 Valproate
- #14 Valproic next Acid*
- #15 Lamotrigin*
- #16 Topiramate*
- #17 gabapentin*
- #18 pregabalin*
- #19 Lithium next Carbonate
- #20 mood next stabilizer*
- #21 Levetiracetam
- #22 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
- #23 #10 and #22

2. Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 15, 2019>

- 1 exp Child Development Disorders, Pervasive/
- 2 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw.
- 3 pervasive developmental disorder\$.tw.
- 4 (asperg\$ not aspergill\$).tw.
- 5 kanner\$.tw.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
- 8 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or

- pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw.
- 9 (school adj2 age*).ti,ab.
 - 10 7 or 8 or 9
 - 11 exp Carbamazepine/
 - 12 carbamazepin*.tw.
 - 13 oxcarbazepin*.tw.
 - 14 Valproic Acid/
 - 15 Valproic Acid*.tw.
 - 16 Valproate.mp.
 - 17 Lamotrigin*.tw.
 - 18 Lamotrigine/
 - 19 Topiramate.mp. or Topiramate/
 - 20 Gabapentin/ or gabapentin*.tw.
 - 21 Pregabalin.mp. or Pregabalin/
 - 22 pregabalin*.tw.
 - 23 Lithium Carbonate/
 - 24 Lithium carbonate.mp.
 - 25 mood stabilizer\$.tw.
 - 26 Levetiracetam.mp.
 - 27 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
 - 28 6 and 10 and 27

3. Banca dati: Embase <1974 to 2019 March 15>

- 1 exp autism/
- 2 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw.
- 3 pervasive developmental disorder\$.tw.
- 4 (asperg\$ not aspergill\$).tw.
- 5 kanner\$.tw.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 exp child/ or adolescent/ or pediatrics.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]
- 8 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw.
- 9 (school adj2 age*).ti,ab.
- 10 7 or 8 or 9
- 11 6 and 10
- 12 exp Carbamazepine/ or carbamazepin*.tw.
- 13 oxcarbazepine/ or oxcarbazepin*.tw.
- 14 Valproic Acid/ or Valproic Acid*.tw.
- 15 Valproate.mp.
- 16 Lamotrigine/ or Lamotrigin*.tw.

- 17 Topiramate.mp. or Topiramate/
- 18 Gabapentin/ or gabapentin*.tw.
- 19 Pregabalin.mp. or Pregabalin/
- 20 pregabalin*.tw.
- 21 Lithium Carbonate/ or Lithium carbonate.mp.
- 22 mood stabilizer\$.tw.
- 23 Levetiracetam.mp.
- 24 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23
- 25 11 and 24
- 26 exp clinical trial/
- 27 exp crossover procedure/
- 28 exp double blind procedure/
- 29 exp controlled clinical trial/
- 30 (placebo or assign* or allocat* or volunteer* or random* or factorial* or crossover).ti,ab.
- 31 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj3 (blind\$ or mask\$)).tw.
- 32 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
- 33 25 and 32
- 34 *attitude to health/
- 35 *patient participation/
- 36 *patient preference/
- 37 (choice or choices).ti.
- 38 value*.ti.
- 39 health state values.ti,ab.
- 40 valuation*.ti.
- 41 expectation*.ti,ab.
- 42 attitude*.ti,ab.
- 43 acceptab*.ti,ab.
- 44 point of view.ti,ab.
- 45 patient* participation.ti,ab.
- 46 user* participation.ti,ab.
- 47 user* perspective*.ti,ab.
- 48 patient* perce*.ti,ab.
- 49 user* perce*.ti,ab.
- 50 user view*.ti,ab.
- 51 patient* view*.ti,ab.
- 52 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 (795311)
- 53 25 and 52
- 54 33 or 53

4. Banca dati: PsycINFO <1806 to March Week 2 2019>

- 1 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw.
- 2 pervasive developmental disorder\$.tw.
- 3 kanner\$.tw.
- 4 (asperg\$ not aspergill\$).tw.

- 5 1 or 2 or 3 or 4
- 6 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
- 7 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw.
- 8 (school adj2 age*).ti,ab.
- 9 6 or 7 or 8
- 10 Carbamazepine.mp. or exp CARBAMAZEPINE/
- 11 carbamazepin*.tw.
- 12 oxcarbazepin*.tw.
- 13 Valproic Acid.mp. or exp Valproic Acid/
- 14 Valproic Acid*.tw.
- 15 Lamotrigin*.tw.
- 16 Topiramate.mp. or Topiramate/
- 17 Topiramat*.tw.
- 18 Gabapentin/
- 19 gabapentin*.tw.
- 20 Pregabalin.mp. or Pregabalin/
- 21 pregabalin*.tw.
- 22 Lithium Carbonate/
- 23 Lithium carbonate.mp.
- 24 mood stabilizer\$.tw.
- 25 exp Mood Stabilizers/ or mood stabilizers.mp.
- 26 Levetiracetam.mp.
- 27 Valproate.mp.
- 28 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
- 29 5 and 9 and 28

5. Banca dati: Web of Science

- # 1 TI=(autis* or asperger* or “pervasive developmental “ or (pervasive NEAR/3 child)) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years
- # 2 TS=(child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage)
- # 3 TS=(carbamazepin* or oxcarbazepin* or “Valproic Acid” or Valproate or Lamotrigin* or Topiramat* or gabapentin* or pregabalin* or “Lithium Carbonate” or” mood stabilizers” or Levetiracetam)
- # 4 (219)#3 AND #2 AND #1

6. Banca dati: clinicaltrials.gov (11/03/2019)

4 Studies found for: carbamazepine OR oxcarbazepine OR valproic acid OR divalproex OR lamotrigine OR topiramate OR gabapentin OR pregabalin OR lithium carbonate OR mood

stabilizers OR levetiracetam | Interventional Studies | autism or autistic or ASD or ASDs or PDD or PDDs

7. <https://apps.who.int/trialsearch/> (11/03/2019)

6 Studies found for: carbamazepine OR oxcarbazepine OR valproic acid OR divalproex OR lamotrigine OR topiramate OR gabapentin OR pregabalin OR lithium carbonate OR mood stabilizers OR levetiracetam | autism or autistic or ASD or ASDs or PDD or PDDs

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni degli interessi sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di conflitto di interesse potenziale o rilevante relativamente al quesito.

Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della Linea Guida e di valore finanziario, periodo e durata di ogni singolo interesse relativo al PICO in questione, a ogni interesse è stato assegnato uno dei tre livelli di potenziale conflitto, cui corrispondono delle misure da intraprendere per la loro gestione.

La valutazione degli interessi relativamente al quesito ha determinato la sussistenza di conflitti per un membro del Panel (Massimo Molteni per partecipazione a sperimentazioni cliniche farmacologiche) presente alla discussione e la loro conseguente esclusione dalla partecipazione all'espressione dei giudizi sui criteri del framework EtD e alla formulazione e votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

Al fine di garantire il più ampio coinvolgimento e partecipazione di tutti i soggetti interessati alla Linea Guida, e in conformità con quanto previsto dal Manuale metodologico, PISS ha predisposto una piattaforma informatica per la raccolta di commenti e opinioni da parte degli Stakeholder sui quesiti e sulle raccomandazioni formulati dal Panel. La raccomandazione prodotta dal Panel è stata quindi sottoposta a consultazione pubblica con gli Stakeholder al fine di permettere a tutti i soggetti interessati alle Linee Guida sul disturbo dello spettro autistico nei bambini e adolescenti di commentare valutare e fornire i propri commenti.

La consultazione pubblica è stata avviata il 27 novembre 2019 ed è conclusa il 10 gennaio 2020. La consultazione è stata effettuata tramite un questionario inclusivo di 5 affermazioni. Gli Stakeholder sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 5 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in completo disaccordo", (2) "in disaccordo", (3) "incerto", (4) "d'accordo", (5) "completamente d'accordo".

Le affermazioni sono state le seguenti:

- 1 la raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare;
- 2 la raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare;
- 3 la valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove;
- 4 la valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove;
- 5 le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).

Nell'ambito di questa consultazione, il questionario ha previsto l'inclusione di una ulteriore domanda aperta, obbligatoria nel caso in cui il punteggio assegnato fosse minore di 3: "Nel caso in cui per una o più affermazioni il punteggio assegnato sia minore di 3, si prega di argomentare la scelta riportando i riferimenti bibliografici a supporto".

Quattordici Stakeholder hanno partecipato alla consultazione esprimendo un giudizio sulle affermazioni specifiche relative alla raccomandazione sull'utilizzo di stabilizzanti dell'umore.

Nella Tabella 11 sono descritti i risultati del processo di consultazione pubblica con gli Stakeholder. Nel riquadro 3 la sintesi dei commenti pervenuti attraverso la piattaforma SNLG.

Tabella 11. Consultazione pubblica con gli Stakeholder sulla raccomandazione relativa all'utilizzo di stabilizzanti dell'umore: sintesi dei giudizi espressi

Affermazione	Punteggio medio
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare	3,8
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare	3,8
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove	3,6
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove	3,6
Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile)	3,5

Riquadro 3. Commenti pervenuti attraverso la piattaforma

Lo Stakeholder XXX si astiene dall'assegnare alcun punteggio alle presenti affermazioni in quanto non rientrano nell'ambito di azione e intervento della propria attività professionale.

È necessario porre Diagnosi Differenziale tra Disturbi dell'umore e Disturbo dello Spettro Autistico o di altro genere, valutando gravità, età del soggetto ed eziologia. In sostanza la Nota che segue la Raccomandazione rischia di contraddire la Raccomandazione stessa.

È molto fufoso rimandare a vaghe linee guida per l'uso degli stabilizzanti, senza distinguere quale stabilizzante e come utilizzarlo. In particolare nelle forme con disabilità cognitiva importante appare estremamente difficile durante l'infanzia distinguere quali siano i sintomi che sono gestibili con uno

stabilizzante. Inoltre, il litio ha un profilo completamente diverso dagli antiepilettici... Questa raccomandazione rischia di giustificare pur in modo vaghissimo l'utilizzo inadeguato di alcuni farmaci.

Nel box per implementazione mancano due elementi fondamentali a garanzia di un uso e non abuso farmacologico nel caso di prescrizione:

1. Il monitoraggio farmacologico: alla prescrizione deve seguire obbligatoriamente il monitoraggio della salute fisica del paziente sia clinico che di laboratorio. La rivalutazione deve essere fatta periodicamente con cadenza almeno ogni due mesi in equipe multidisciplinari. Se il trattamento non produce gli effetti desiderati deve essere rivalutato e sospeso.
2. I trattamenti farmacologici devono essere considerati come seconda scelta e solo quando gli interventi non farmacologici non hanno avuto i risultati attesi. L'intervento farmacologico va comunque sempre affiancato (perchè solo di supporto e mai sostitutivo) all'intervento non farmacologico.

Prima di tutto bisognerebbe specificare cosa si intende per stabilizzatori dell'umore. Vi è compreso anche il Litio? Per quanto riguarda gli antiepilettici, a quali di essi ci si riferisce? Per quanto poi riguarda le comorbidità, mi domando se ci sono linee guida per gli stabilizzatori dell'umore nei bambini e adolescenti. E, se anche ci fossero per bambini e adolescenti con disturbi dell'umore senza autismo, queste non varrebbero per i bambini e adolescenti con autismo e disturbi dell'umore perché la risposta ai farmaci delle persone con autismo è peculiare e spesso paradossa. Inoltre nei bambini e adolescenti con autismo e disabilità intellettiva anche la diagnosi di disturbo dell'umore è sempre dubbia e spesso frutto di una interpretazione soggettiva del medico.

Andrebbe indicato dettagliatamente a quali Linee Guida specifiche di buona qualità riferirsi in caso di utilizzo degli stabilizzanti dell'umore, così che venga ridotto al minimo la discrezionalità del professionista prescrittore e ridurre al minimo la confusione nei genitori/caregiver.

Successivamente al processo di consultazione pubblica, il Panel è intervenuto sull'Evidence to Decision Framework apportando modifiche nella sezione Monitoraggio e Valutazione.

Il Panel ha condiviso di rendere esplicito nel testo della Linea Guida che qualsiasi intervento farmacologico per bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico debba essere considerato in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi non farmacologici.

Revisione esterna indipendente

I revisori esterni indipendenti sono metodologi e/o esperti dell'argomento, designati dal CTS con il compito di:

- revisionare il draft delle raccomandazioni e restituire le osservazioni al Panel per integrazioni (content assessment);
- valutare la qualità del reporting (AGREE reporting checklist) e la correttezza della metodologia seguita (AGREE II).

Il processo di revisione esterna indipendente si è svolto in 2 fasi ed è stato realizzato attraverso la compilazione di una modulistica predisposta dal CNEC ovvero il "Modulo AGREEII&RepCheck". Questo documento consente al revisore esterno indipendente di esprimere un giudizio sulla qualità del reporting, sulla correttezza della metodologia seguita e sul draft delle raccomandazioni.

I Developer hanno prodotto la documentazione necessaria al revisore esterno indipendente al fine di esprimere un giudizio di accordo o disaccordo per ciascun item specifico del modulo “Modulo AGREEII&RepCheck”. Di seguito l’elenco dei documenti che il revisore ha potuto consultare durante il processo di revisione della raccomandazione:

- documento principale riassuntivo dei partecipanti al processo e dei metodi utilizzati per lo sviluppo delle raccomandazioni;
- allegato 1: Composizione dei Gruppi di lavoro;
- allegato 2: Report della consultazione pubblica sulla raccomandazione;
- allegato 3: Protocollo revisione sistematica;
- allegato 4: Profilo di Evidenza;
- allegato 5: Evidence to Decision Framework;
- allegato 6: Relazione conflitto di interesse;
- allegato 7: Metodi utilizzati per lo sviluppo della Linea Guida evidence-based per la diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico prodotta dall’Istituto Superiore di Sanità.

I revisori hanno restituito le loro osservazioni adottando la modulistica predisposta.

Successivamente al processo di revisione esterna indipendente il Panel è intervenuto sull’Evidence to Decision Framework apportando modifiche nella sezione Monitoraggio e Valutazione.

Il Panel ha condiviso di rendere esplicito nel testo della Linea Guida che qualsiasi intervento farmacologico per bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico debba essere considerato in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi non farmacologici.

I materiali sono stati aggiornati e trasmessi ai revisori esterni indipendenti. Un revisore è stato chiamato a compilare nuovamente la modulistica dedicata.

I materiali della raccomandazione sono stati sottoposti ad editing e i contenuti dell’analisi economica sono stati perfezionati e riuniti in un documento specifico (**Appendice 4c**). I documenti approvati dai coordinatori e dalla direzione del Sistema Nazionale Linee Guida sono stati circolati con tutti i membri del Panel prima della pubblicazione.

Per ulteriori approfondimenti consultare anche **Materiale supplementare** sul sito SLNG dell’ISS

Appendice 4a. Stabilizzanti dell’umore: Evidence to Decision Framework

Appendice 4b. Stabilizzanti dell’umore: Profilo di evidenza

Appendice 4c. Stabilizzanti dell’umore: Report di analisi economica